

LH-RH – TESTS
BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN
MIT JUVENILER RHEUMATOIDER ARTHRITIS

Susanne Dörtelmann

Diss
München
1986

Aus der Kinderklinik der Universität München

Direktor: Professor Dr.med. H.-B. Hadorn

LH-RH - TESTS

BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN MIT
JUVENILER RHEUMATOIDER ARTHRITIS

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Susanne Dörtelmann

aus

Berchtesgaden

1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof.Dr.O.Butenandt
Mitberichterstatter:	Prof.Dr.H.-B.Hadorn
Dekan:	Prof.Dr.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 16.1.1986

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
I) EINLEITUNG	1
II) PATIENTENGUT	4
III) METHODIK	7
1) Serumgewinnung	
2) Die Radioimmunoassay-Methode	
IV) ERGEBNISSE	12
1) Gruppe A = gesunde Kontrollkinder	
2) Gruppe B = Kinder mit systemischer rheumatoider Arthritis	19
3) Gruppe C = Kinder mit nicht systemischer rheumatoider Arthritis	33
4) Synopsis der Mittelwerte	47
5) Statistische Verteilung	49
V) DISKUSSION	55
VI) ZUSAMMENFASSUNG	66
VII) LITERATURVERZEICHNIS	68

1) EINLEITUNG

Vom Hypophysenvorderlappen werden für Wachstum und Entwicklung eines Kindes unentbehrliche Hormone gebildet. Neben TSH (Thyreoidea stimulierendes Hormon), ACTH (adrenocorticotropes Hormon) und STH (somatotropes Hormon) sind dies die beiden gonadotropen Hormone LH (luteinisierendes Hormon) und FSH (follikelstimulierendes Hormon).

Die neurale Steuerung des Hypophysenvorderlappens erfolgt durch hypothalamische Zentren über "Releasing" und "Inhibiting" Hormone. Diese Oligopeptide werden zunächst an das portale Gefäßsystem in der Eminentia mediana abgegeben und von dort weiter auf dem Blutweg zum zweiten Kapillarnetz des portalen Systems im Hypophysenvorderlappen transportiert [18,40]. Hier bewirken sie eine vermehrte Sekretion der glandotropen Hypophysenhormone.

So stimuliert LH-RH (luteinizing hormone-releasing hormone) in diesem hypothalamisch-hypophysären Regelkreis die Freisetzung von LH und FSH aus dem Hypophysenvorderlappen. Diese beiden art- aber nicht geschlechtsspezifischen Gonadotropine fördern Entwicklung und Funktion der Keimdrüsen sowie die Sekretion der Sexualhormone. Testosteron bzw. Östradiol und Progesteron supprimieren die Neurosekretion von LH-RH im Bereich des Tuber cinereum.

1971 gelang es der Forschungsgruppe von Schally [28] erstmals, das LH-RH aus dem Dienzephalon von Schweinen zu isolieren und seine Struktur aufzuklären. Es zeigte sich, daß dieses Releasing-Hormon ein Dekapeptid mit folgender Aminosäuresequenz ist: (Pyro)-Glu-His-Trp-Ser-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂.

Im weiteren Verlauf wurde geklärt, daß es für die Produktion und Sekretion beider Gonadotropine [29] verantwortlich und neben dem Menschen bei einer Reihe von Säugetieren wirksam ist.

Seit synthetische LH-RH-Präparate der pharmazeutischen Industrie in ausreichender Menge zur Verfügung stehen, keinerlei Nebenwirkungen bei der Injektion beobachtet werden und durch radioimmunologische Methoden auch kleinste Mengen von LH und FSH im Serum nachgewiesen werden können, hat der Stimulationstest mit LH-RH zur Überprüfung der gonadotropen Hypophysenfunktion weite Verbreitung gefunden.

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, welche Auswirkungen eine chronische Erkrankung wie die juvenile rheumatoide Arthritis, die sehr häufig mit Minderwuchs und Entwicklungsverzögerung einher-

geht (teils durch das Krankheitsgeschehen selbst, teils durch die notwendige Corticosteroidgabe [3,4,5] bedingt), auf die Gonadotropinsekretion hat. Dazu werden die LH- und FSH-Werte vor und nach Stimulation mit LH-RH von gesunden Kindern mit denen von Kindern mit systemischer und von Kindern mit nicht systemischer rheumatoider Arthritis verglichen.

II) PATIENTENGUT

Der LH-RH-Stimulationstest wurde bei insgesamt 350 Kindern und Jugendlichen durchgeführt.

Die Einteilung in die einzelnen Gruppen erfolgte nach Krankheitsbild, Geschlecht und Entwicklungsstand.

Siehe Tab. 1

Erläuterung zum Entwicklungsstand Seite 6.

A = gesunde Kontrollen	Mädchen n = 123	I = Mammae II = Mammae III = Mammae	1 2 u. 3 4 u. 5
	Jungen n = 103	I = Hodenvolumina II = Hodenvolumina III = Hodenvolumina	1 - 3 ml 4 - 10 ml > 11 ml
B = syst. juv. rheumat. Arthritis	Mädchen n = 26	I = Mammae II = Mammae III = Mammae	1 2 u. 3 4 u. 5
	Jungen n = 29	I = Hodenvolumina II = Hodenvolumina III = Hodenvolumina	1 - 3 ml 4 - 10 ml > 11 ml
C = nicht syst. juv.rheumat. Arthritis	Mädchen n = 33	I = Mammae II = Mammae III = Mammae	1 2 u. 3 4 u. 5
	Jungen n = 36	I = Hodenvolumina II = Hodenvolumina III = Hodenvolumina	1 - 3 ml 4 - 10 ml > 11 ml

Tab. 1

1) Krankheitsbilder

1.1) In der Gruppe A wurden 226 Patienten zusammengefaßt, die zur Abklärung eines familiären Minder- oder Großwuchses, konstitutioneller Entwicklungsverzögerung sowie Adipositas in die endokrinologische Sprechstunde der Universitätskinderklinik München kamen. Sie hatten nachgewiesenermaßen keine Hypophysenfunktionsstörung und konnten so retrospektiv als gesund angesehen werden.

Die Ergebnisse dieser LH-RH Tests wurden mir freundlicherweise von Herrn Prof. Butenandt zur Verfügung gestellt.

1.2) Die Gruppe B bestand aus 55 Kindern und Jugendlichen, bei denen eine systemische juvenile rheumatoide Arthritis diagnostiziert worden war. (Näheres siehe Kap. IV, Ergebnisse)

1.3) In der Gruppe C wurden unter der Bezeichnung nicht systemische juvenile rheumatoide Arthritis 65 Patienten untersucht, die an einer der anderen vier Subgruppen der rheumatoiden Arthritis erkrankt waren: [13,9,30]

IgM Rheumafaktor negative Polyarthritits

IgM Rheumafaktor positive Polyarthritits

frühkindliche Oligoarthritits

spätkindliche Oligoarthritits (Sacroileitis-Gruppe)

(Näheres siehe Kap.IV, Ergebnisse)

2) Entwicklungsstand

Die Einteilung in praepubertale, am Beginn der Pubertät stehende und sich in der fortgeschrittenen Pubertät befindende Patienten erfolgte rein nach klinischen Aspekten entsprechend den Kriterien nach Tanner [38].

2.1) Als infantil (Untergruppe I) wurden diejenigen Kinder angesehen, deren Mammaentwicklung dem Stadium 1 entsprach, bzw. deren Hodenvolumina 3 ml nicht überschritten.

2.2) Zu am Beginn der Pubertät stehend (Untergruppe II) wurden die Patienten gerechnet, die eine Brustentwicklung entsprechend Stadium 2 und 3 bzw. Hodenvolumina von 4 bis 10 ml aufwiesen.

2.3) Als bereits in der Pubertät fortgeschritten (Untergruppe III) wurden die Mädchen bezeichnet, die eine Mammaentwicklung entsprechend Stadium 4 und 5 zeigten. In diese Gruppe wurden weiter diejenigen eingeordnet, die, wenn meist auch unregelmäßig, bereits menstruierten. Die Jungen hatten mindestens Hodenvolumina von 11 ml erreicht.

Da es insbesondere bei der Gruppe B und C sehr schwierig und zeitaufwendig war, genügend Probanden zu finden, wurden die fünf von Tanner definierten Entwicklungsstadien wie oben ersichtlich zu drei reduziert, wobei jeweils Stadium 2 und 3 sowie 4 und 5 zusammengefaßt wurden.

III) METHODIK

1) Serumgewinnung

Bei den meisten Kindern der Gruppe A wurde der LH-RH-Stimulationstest im Rahmen mehrerer Hormonbestimmungen (beispielsweise von STH oder TSH) ambulant während der endokrinologischen Sprechstunde durchgeführt. Dies geschah überwiegend am frühen Nachmittag; die Kinder waren nicht nüchtern.

Die Kinder der Gruppe B und C befanden sich fast ausschließlich in stationärer Behandlung der Rheumakinderklinik Garmisch-Partenkirchen. Hier wurden die Blutabnahmen in der Regel am späten Vormittag oder ebenfalls am frühen Nachmittag vorgenommen; d.h. auch diese Kinder waren nicht nüchtern.

Bei allen Untersuchungen wurde das LH-RH-Präparat der Firma Hoechst in einer Dosierung von absolut 25 µg [10] verwendet. Die Blutabnahmen sowie die intravenösen Injektionen erfolgten über eine Butterfly-Kanüle (Durchmesser 1,1 mm), die zwischenzeitlich mit 0,9 % NaCl-Lösung durchgängig gehalten wurde.

Bei etwa der Hälfte der Kinder der Gruppen B und C wurden Blutproben unmittelbar vor der Injektion

(=Basalspiegel= 0'- Wert) sowie 15, 30 und 45 Minuten nach der Injektion entnommen. Da sich jedoch bei der späteren Bestimmung die LH- und FSH-Werte der 15- und 45-Minuten-Proben von denen der 30-Minuten-Proben kaum unterschieden, verzichteten wir bei den weiteren Untersuchungen auf diese und führten den LH-RH-Test in der heute üblichen Weise mit Basal- und Stimulationswert nach 30 Minuten post injectionem durch. Dazu wurden etwa 5 ml unverdünntes Blut in ein mit Heparin benetztes Röhrchen abgetropft. Nach Zentrifugation wurde das Plasma der einzelnen Proben bis zur Verarbeitung bei -20 Grad tiefgefroren.

2) Die Radioimmunoassay-Methode

Zur Bestimmung von LH und FSH dienen die gebrauchsfertigen Radioimmunoassays der Firma Serono, die den Nachweis sehr geringer LH- und FSH-Konzentrationen in kleinen Serum- bzw. Plasamengen ermöglichen.

2.1) Inhalt einer Testpackung

- Anti-LH-Serum (bzw. Anti-FSH-Serum): Antiserum vom Kaninchen
- mit ¹²⁵Jod markiertes LH (bzw. FSH)
- LH (bzw. FSH) Standard: 7 Standardlösungen mit den Konzentrationen 0,2,5,10,20,40 und 100 mIU/ml LH (bzw. FSH)

- Anti-RGG-Serum: 2. Antikörper, der ein Anti-Kaninchen-Gammaglobulin vom Schaf darstellt
- PEG: 8 % Polyäthylenglycol-Lösung
- Serotest M: humanes Kontrollserum
- Kontrolltestblatt: jeder Kit enthält ein Qualitätskontrolltestblatt mit chargenbezogener Standard-Eichkurve sowie Angaben über die wichtigsten Parameter des Assays.

2.2) Testprinzip

Es handelt sich bei dieser Methode um ein kompetitives Proteinbindungsverfahren.

- Im ersten Reaktionsschritt werden je 0,1 ml unmarkiertes Antigen (Standardlösungen bzw. Patientenserum) mit ^{125}Jod markiertes Antigen und ein spezifisches Antiserum (1. Antikörper vom Kaninchen) in einem Eppendorfhütchen gemischt und etwa 18 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert.

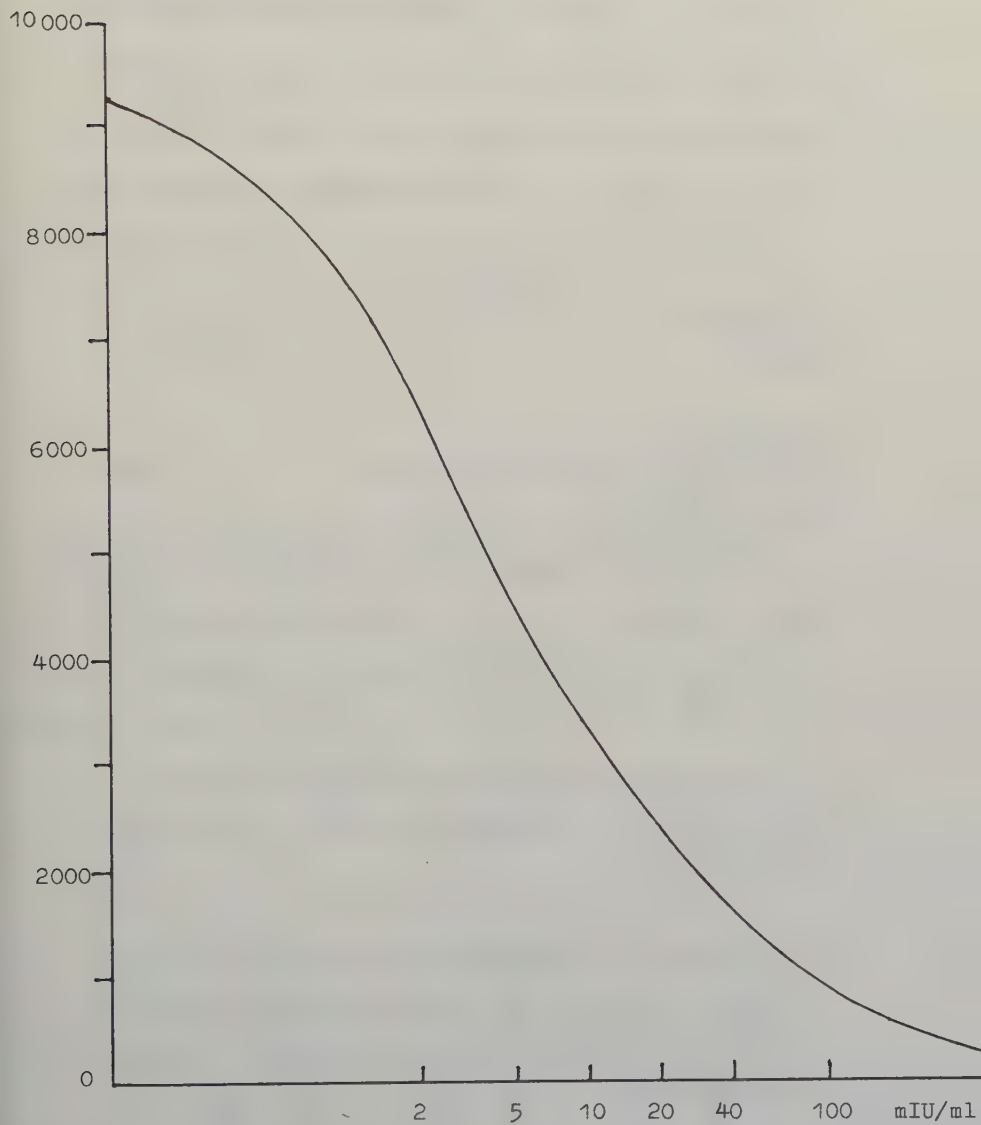
Das radioaktiv markierte und unmarkierte Antigen konkurriert nun während dieser Zeit um die begrenzte Anzahl der Bindungsstellen am 1. Antikörper. Bei dieser Reaktion bilden markiertes und unmarkiertes Antigen mit dem Antiserum Antigen-Antikörperkomplexe. Die Komplexbildung strebt nach dem Massenwirkungsgesetz ein Gleichgewicht an.

- Anschließend wird die Trennung von freiem und gebundenem LH bzw. FSH mit einem Gemisch aus 0,1 ml des 2. Antikörpers und 1 ml PEG eingeleitet.
- Das auf diese Weise entstandene Immunpräzipitat enthält das gebundene Hormon. Es wird nun in der Kühlzentrifuge bei 4 Grad 30 Minuten lang zentrifugiert. Danach dekantiert man mit dem Überstand das ungebundene freie Antigen.
- Das im Röhrchen verbliebene radioaktive Präzipitat wird im Gammaemissionscounter eine Minute lang ausgezählt.
- Über eine für jede Bestimmung neu erstellte Eichkurve an Hand der Standardlösungen auf semilogarithmischem Papier können nun die gesuchten LH- bzw. FSH-Konzentrationen abgelesen werden (siehe Abb.1).
- Durch den jeweils mitlaufenden Serotest wird die Genauigkeit der einzelnen Bestimmung kontrolliert.

In der vorliegenden Arbeit lag die Intraassay-Variabilität bei 2,1 % für LH und bei 2,8 % für FSH. Die Interassay-Variabilität betrug für LH 4,7 % bei 12 mIU/ml, für FSH 7,6 % bei 4,5 mIU/ml. Alle Standard- und Serumproben wurden dreifach angesetzt und daraus das arithmetische Mittel genommen, um zusätzlich die Zuverlässigkeit der Methode zu erhöhen.

Abb.1

Counts pro Minute



IV) ERGEBNISSE

1) Gruppe A = gesundes Kontrollkollektiv

Wie bereits in Kapitel II erwähnt, umfaßte diese Gruppe 226 Kinder und Jugendliche, die aus endokrinologischer Sicht als vollkommen gesund erachtet werden konnten. Da mir die Werte dieser Patienten ohne weitere klinische Daten mit Ausnahme des Entwicklungsstandes nach den Tanner-schen Kriterien zur Verfügung gestellt worden waren, können keine weiteren Aussagen über Länge, Alter oder Medikamenteneinnahme zum Zeitpunkt der Untersuchung gemacht werden.

1.1) Mädchen

1.1.1) LH-Spiegel

- Der mittlere Basalwert betrug 2,1 mIU/ml für 31 Mädchen, die sich entwicklungsmäßig vor der Pubertät befanden. Die Werte reichten von 0,1 bis 7,2 mIU/ml. (Auf die Angabe der sonst üblichen Standardabweichung wird in dieser Arbeit verzichtet, da es sich nicht um Normalverteilungen handelt)

30 Minuten nach Stimulation mit LH-RH betrug der Mittelwert 8,9 mIU/ml. Das Minimum lag bei 1,7, das Maximum bei 31,7 mIU/ml.

- Zum Zeitpunkt der Untersuchung standen 48 Mädchen am Beginn der Pubertät. Der mittlere Basalwert wurde mit 4,0 mIU/ml gemessen; das Minimum betrug 0,5, das Maximum 20,7 mIU/ml.

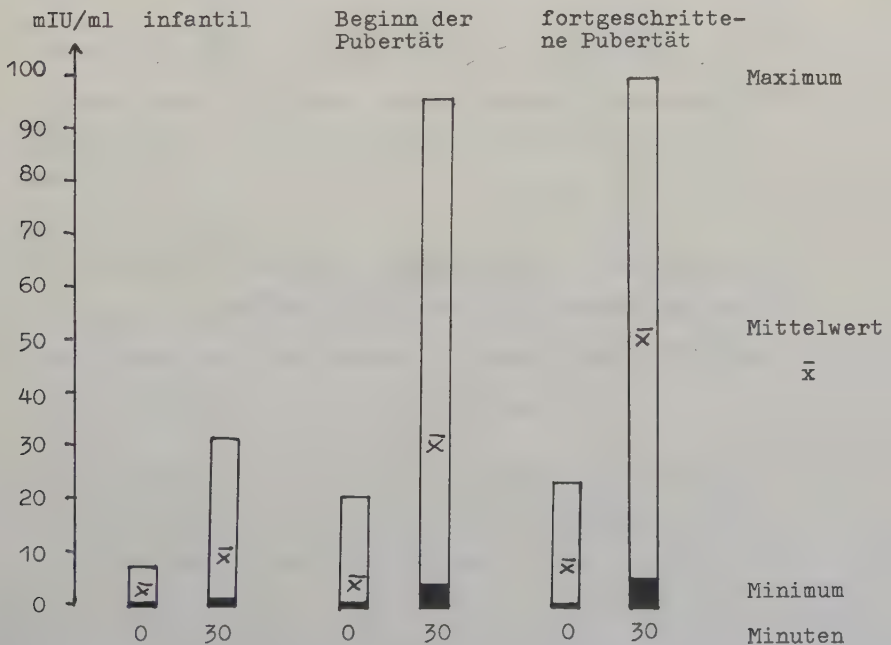
Nach Stimulation mit LH-RH erreichten diese Mädchen einen Mittelwert von 29,8 mIU/ml. Die Werte liegen zwischen 4,3 und 96 mIU/ml.

- 44 Mädchen des gesunden Kontrollkollektivs waren bereits deutlich in der Pubertät fortgeschritten. Der mittlere Basalwert lag hier bei 6,9 mIU/ml. Das Minimum betrug 0,5, das Maximum 23,4 mIU/ml.

Der mittlere Wert 30 Minuten nach Stimulation zeigte 50,0 mIU/ml; das Minimum 5,7 mIU/ml, das Maximum über 100 mIU/ml (siehe Abb.2)

Abb.2

LH-Spiegel der Mädchen in Gruppe A



1.1.2) FSH - Spiegel

- Der mittlere Basalwert für die Mädchen in der prae-puberalen Phase betrug 1,5 mIU/ml. Das Minimum lag bei 0,4, das Maximum bei 5,3 mIU/ml.

Der 30-Minutenwert erreichte 6,0 mIU/ml im Mittel, das Minimum 2,3 und das Maximum 12,5 mIU/ml.

- Bei den zu Beginn der Pubertät stehenden Patientinnen wurde ein mittlerer Basalwert von 2,8 mIU/ml gemessen. Die Werte reichten von 0,9 bis 6,0 mIU/ml.

Nach Stimulation mit LH-RH stieg der Mittelwert auf 8,0 mIU/ml; der niedrigste Wert lag bei 1,7 der höchste bei 24,4 mIU/ml.

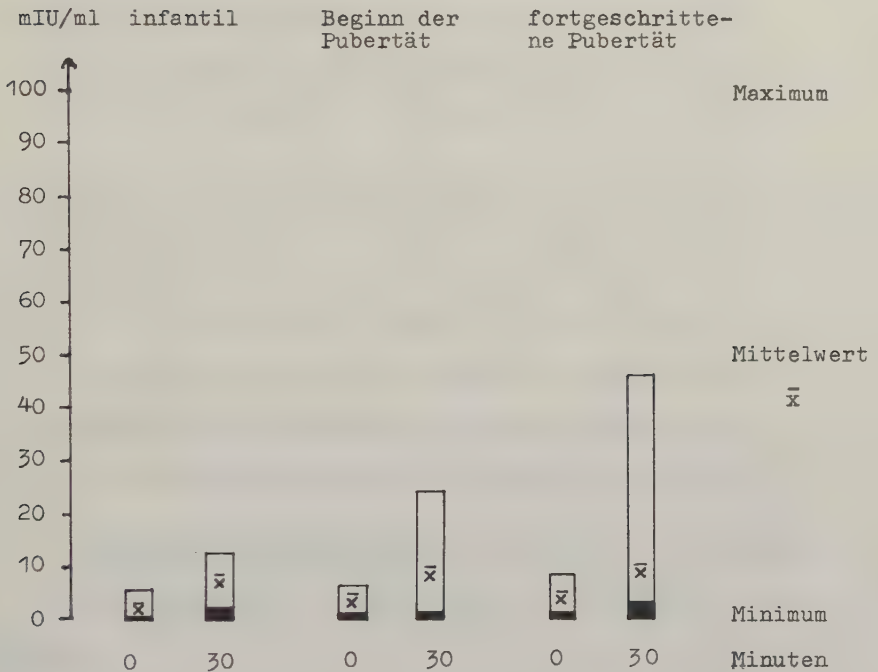
- Die sich bereits in der fortgeschrittenen Pubertät befindenden Mädchen zeigten einen mittleren Basalwert von 3,8 mIU/ml, ein Minimum von 1,4 und ein Maximum von 8,1 mIU/ml.

Der mittlere Stimulationswert betrug 9,0 mIU/ml. Die Werte reichten von 3,0 bis 46,0 mIU/ml.

(siehe Abb.3)

Abb.3

FSH - Spiegel der Mädchen in Gruppe A



1.2) Jungen

1.2.1) LH - Spiegel

- Die Gruppe der Jungen, die sich noch in der praepuberalen Phase befanden, bestand aus 36 Probanden. Ihr mittlerer Basalwert betrug 1,9 mIU/ml, der Mittelwert 0,2 und der Maximalwert 5,1 mIU/ml.

Nach Stimulation mit LH-RH erreichten diese Buben einen Mittelwert von 7,4 mIU/ml. Das Minimum lag bei 2,5, das Maximum bei 21,7 mIU/ml.

- Zu Beginn der Pubertät wurden 35 Jungen untersucht. Hier ergab sich ein mittlerer Basalwert von 3,6 mIU/ml, ein Niedrigstwert von 0,5 und ein Höchstwert von 10 mIU/ml.

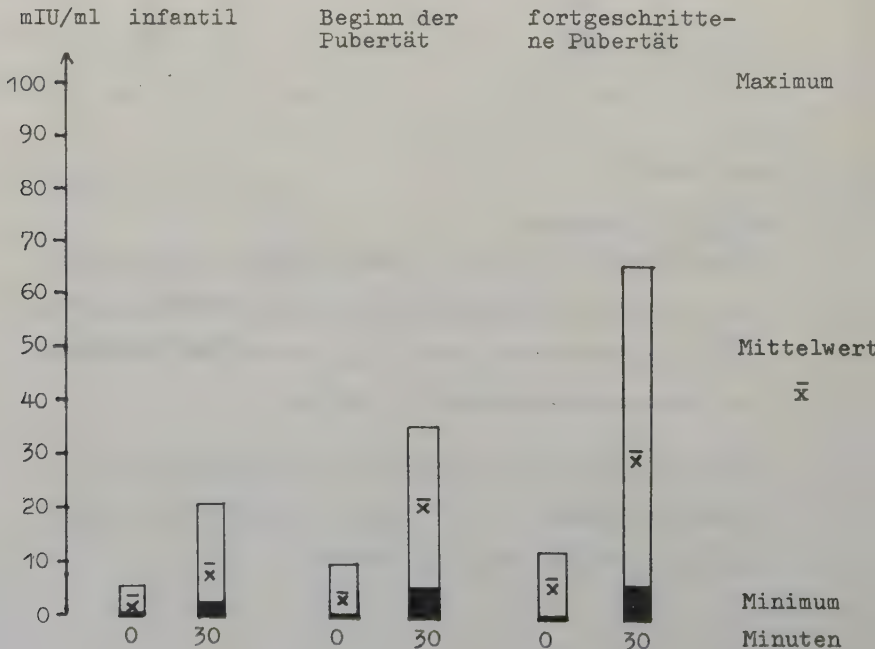
Der mittlere 30-Minuten-Wert betrug 20,3 mIU/ml, das Minimum 5,7 und das Maximum 35,5 mIU/ml.

- In die Gruppe der fortgeschrittenen Pubertät konnten 32 Jungen eingeordnet werden. Bei ihnen wurde ein mittlerer Basalwert von 5,4 mIU/ml, ein Minimum von 0,1 und ein Maximum von 12,0 mIU/ml gemessen werden.

Durch die Gabe von LH-RH wurde ein Mittelwert von 29,8 mIU/ml erreicht. Der geringste Anstieg führte zu 5,7, der höchste zu 66 mIU/ml. (siehe Abb.4)

Abb.4

LH - Spiegel der Jungen in Gruppe A



1.2.2) FSH - Spiegel

- In der Gruppe der noch nicht pubertierenden Jungen betrug der mittlere Basalspiegel 1,0 mIU/ml, der Minimalspiegel 0,1 und der Maximalspiegel 1,9 mIU/ml.

30 Minuten nach Stimulation erreichten diese Buben einen Mittelwert von 2,9 mIU/ml. Minimum war 1,2, Maximum 3,3 mIU/ml.

- Bei den Jungen mit Zeichen für beginnende Pubertät konnte ein mittlerer Basalwert von 2,0 mIU/ml gemessen werden. Die Werte lagen zwischen 0,6 und 3,3 mIU/ml.

Nach LH-RH lag der Mittelwert bei 3,7 mIU/ml, der Tiefstwert bei 2,0 und der Höchstwert bei 12,2 mIU/ml.

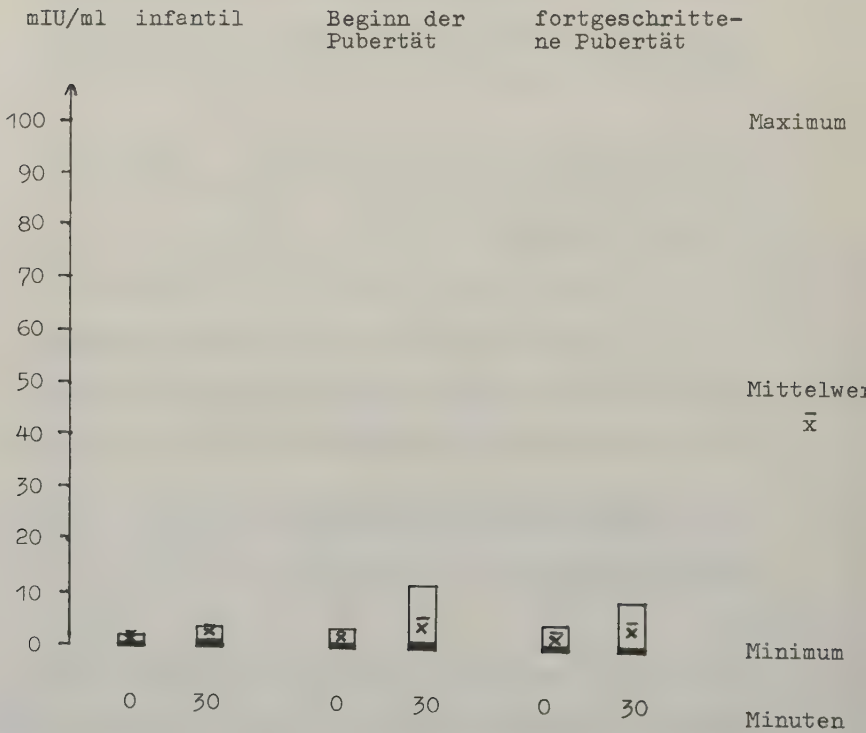
- Die bereits in der Pubertät weit fortgeschrittenen Jungen zeigten einen mittleren Basalwert von 2,6 mIU/ml. Die Werte reichten von 0,8 bis 4,9 mIU/ml.

Nach Stimulation wurde bei diesen Jugendlichen ein mittlerer Anstieg auf 4,1 mIU/ml gemessen. Das Minimum betrug 1,0, das Maximum 9,7 mIU/ml.

(siehe Abb.5)

Abb.5

FSH - Spiegel der Jungen in der Gruppe A



2) Gruppe B = Patienten mit systemischer rheumatoider Arthritis

In dieser Gruppe wurden 55 Kinder, die an einer systemischen juvenilen rheumatoiden Arthritis erkrankt waren, zusammengefaßt. Sie waren überwiegend in stationärer Behandlung der Rheumakinderklinik in Garmisch-Partenkirchen und wurden mit Ausnahme von 5 Kindern neben der Basismedikation (Acetylsalicylsäure (Aspirin), Gold (Tauredon), Penicillinamin (Metalcaptase) und/oder Chloroquin (Resochin)) auch noch mit Depot-ACTH (Depot-Synacthen) und verschiedenen Corticosteroidpräparaten teils täglich, teils alternierend behandelt. In den entsprechenden Tabellen wurde nur die hormonelle Therapie bezogen auf Prednison aufgeführt. (siehe Tab.2-7)

Auffallend viele dieser Kinder, insbesondere der Untergruppen I und II lagen mit ihrer Körperlänge deutlich unter der Sollgröße. (In den jeweiligen Tabellen sind sie durch ein Sternchen bei der Größe gekennzeichnet).

2.1) Mädchen

2.1.1. LH -Spiegel

- In der Gruppe der 8 noch nicht pubertierenden Mädchen im Alter von 8 bis 15 9/12 Jahren wurde ein mittlerer Basalwert von 3,3 mIU/ml ermittelt. Die Werte lagen zwischen 2,0 und 6,8 mIU/ml.

30 Minuten nach Verabreichung von LH-RH stieg der Wert im Mittel auf 6,7 mIU/ml an. Das Minimum betrug 4,5, das Maximum 8,2 mIU/ml.

- Bei 12 Mädchen im Alter von 11 3/12 bis 16 8/12 Jahren, die entwicklungsmäßig am Beginn der Pubertät standen, fand sich ein mittlerer Basalwert von 5,3 mIU/ml. Die Werte reichten von 2,3 bis 9,5 mIU/ml.

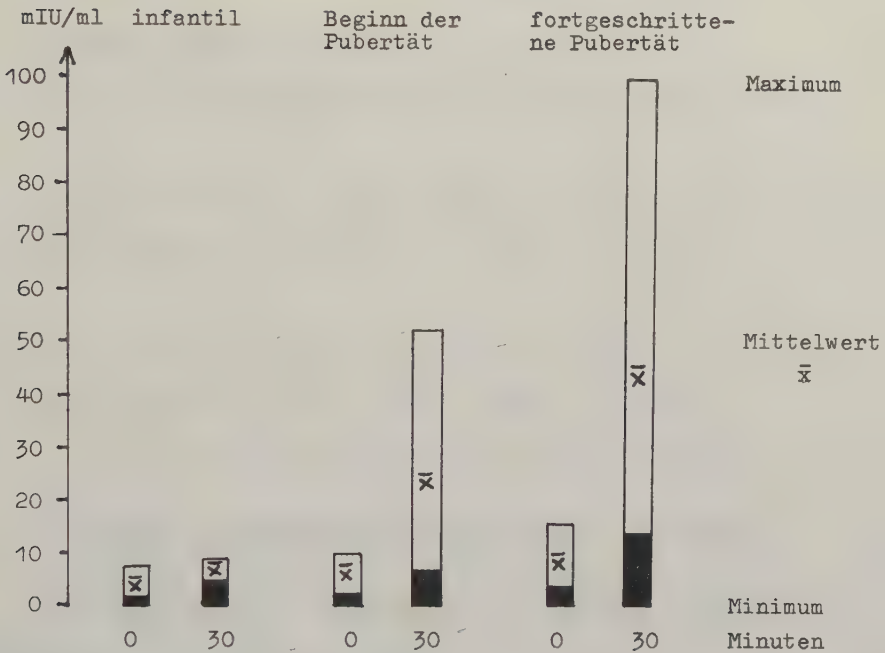
Der mittlere Stimulationswert betrug 23,5 mIU/ml, das Minimum 6,4 und das Maximum 54,0 mIU/ml.

- Bei der Untersuchung von 6 Mädchen im Alter von 14 5/12 bis 17 7/12 Jahren mit Zeichen einer deutlich fortgeschrittenen Pubertät wurde ein mittlerer Basalwert von 7,9 mIU/ml erreicht. Der Niedrigstwert lag bei 3,3, der Höchstwert bei 14,8 mIU/ml.

Der Anstieg 30 Minuten nach LH-RH betrug im Mittel 42,8 mIU/ml; Minimum war 13,3, Maximum über 100 mIU/ml. (siehe Abb.6)

Abb.6

LH - Spiegel der Mädchen in Gruppe B



2.1.2) FSH - Spiegel

- Hier betrug der mittlere Basalwert der infantilen Mädchen mit systemischer rheumatoider Arthritis 1,6 mIU/ml, das Minimum 1,0 und das Maximum 2,3 mIU/ml.

30 Minuten nach Verabreichung von LH-RH kam es zu einem Anstieg auf 4,5 mIU/ml im Mittel. Die Werte lagen zwischen 2,1 und 8,1 mIU/ml.

- Bei den am Beginn der Pubertät stehenden Patientinnen wurde ein mittlerer Basalwert von 2,9 mIU/ml gemessen.

Als niedrigster Wert wurden 1,2, als höchster Wert 5,8 mIU/ml ermittelt.

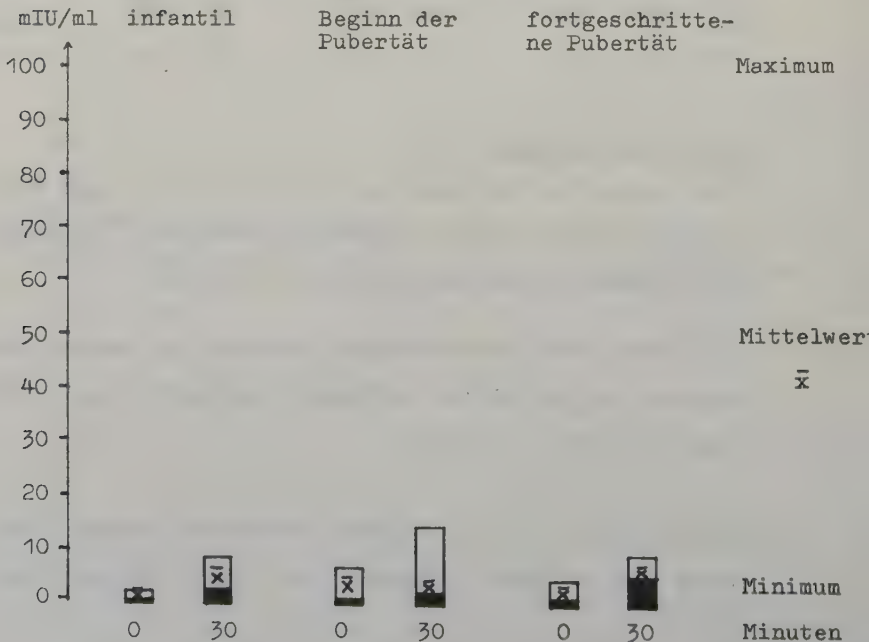
Nach Stimulation lag der Mittelwert bei 5,9 mIU/ml, das Minimum bei 2,6 und das Maximum bei 14,2 mIU/ml.

- Der mittlere Basalwert bei den voll pubertierenden Jugendlichen konnte mit 3,2 mIU/ml angegeben werden. Die Werte reichten von 1,3 bis 4,4 mIU/ml.

Nach Gabe von LH-RH konnte hier ein Mittelwert von 6,7 mIU/ml errechnet werden. Der niedrigste Wert betrug 5,5, der höchste 9,2 mIU/ml. (siehe Abb.7)

Abb.7

FSH - Spiegel der Mädchen in Gruppe B



2.2) Jungen

2.2.1) LH - Spiegel

- In der Untergruppe der noch nicht pubertierenden Jungen wurden 10 Patienten im Alter von 10 7/12 bis 18 Jahren zusammengefaßt. Der mittlere Basalwert wurde bei diesen mit 2,4 mIU/ml bestimmt. Die Werte lagen zwischen 0,1 und 4,8 mIU/ml.

Nach Stimulation kam es zu einem Anstieg auf 6,3 mIU/ml im Mittel. Das Minimum lag bei 4,5, das Maximum bei 8,1 mIU/ml.

- Bei den 13 am Beginn der Pubertät stehenden Jungen zwischen 11 5/12 und 17 11/12 Jahren errechnete sich ein mittlerer Basalwert von 3,5 mIU/ml. Die Werte reichten von 0,5 bis 5,1 mIU/ml.

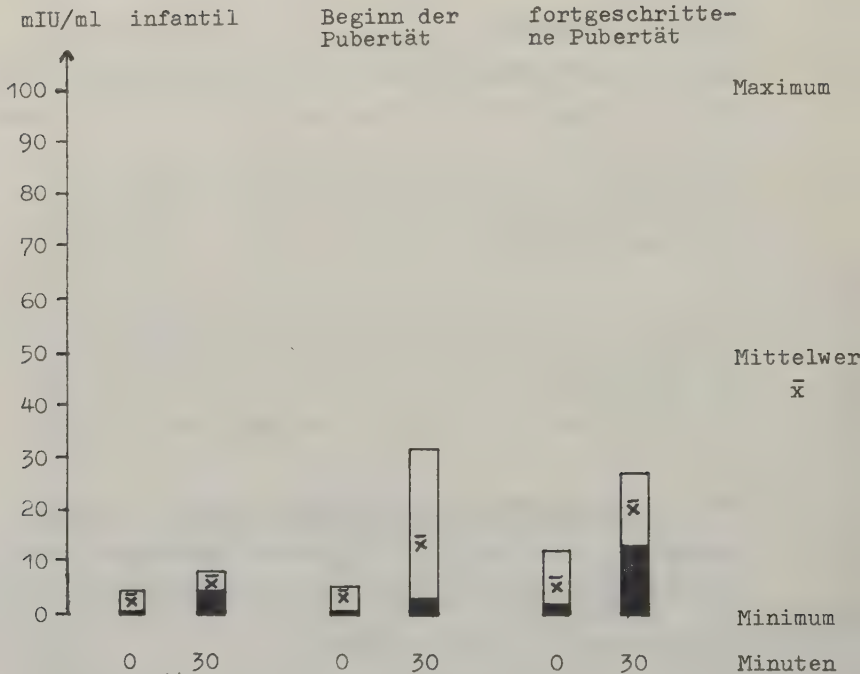
Nach Gabe von LH-RH betrug der Mittelwert 13,1, das Minimum 3,5 und das Maximum 31,5 mIU/ml.

- Bereits weit in der Pubertät fortgeschritten waren hier 6 Jungen im Alter von 14 1/12 bis 17 6/12. Ihr Basalwert lag bei 4,6 mIU/ml, ihr Tiefstwert bei 2,0 und ihr Höchstwert bei 7,2 mIU/ml.

30 Minuten nach Stimulation war der Mittelwert auf 20,0 mIU/ml angestiegen. Die Werte wurden zwischen 13,0 und 26,1 mIU/ml ermittelt. (siehe Abb.8)

Abb.8

LH - Spiegel der Jungen in Gruppe B



2.2.2) FSH - Spiegel

- Bei den infantilen Buben ergab sich ein mittlerer Basalwert von 1,3 mIU/ml. Das Minimum betrug 0,5, das Maximum 1,8 mIU/ml.

Nach Stimulation kam es zu einem Anstieg auf 2,7 mIU/ml im Mittel. Der Niedrigstwert war mit 1,6, der Höchstwert mit 3,6 mIU/ml anzugeben.

- In der Gruppe der Buben, die bereits beginnende Pubertätszeichen aufwiesen, konnte ein mittlerer Basalwert von 1,8 mIU/ml errechnet werden. Die Werte lagen zwischen 0,5 und 3,4 mIU/ml.

Durch die LH-RH-Injektion wurde hier ein Mittelwert von 2,8 mIU/ml erreicht. Das Minimum lag bei 1,3, das Maximum bei 4,7 mIU/ml.

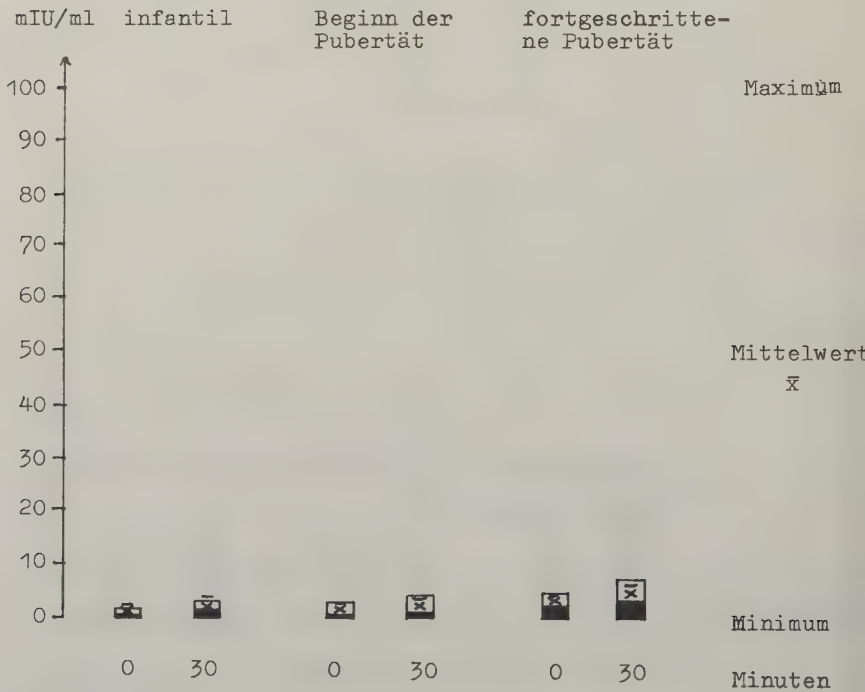
- Der mittlere Basalwert bei den Adoleszenten mit den Zeichen einer nahezu abgeschlossenen Pubertät konnte mit 3,6 mIU/ml ermittelt werden. Die Werte reichten von 2,1 bis 4,4 mIU/ml.

Nach Verabreichung des Releasing-Hormons stieg der Mittelwert auf 5,6 mIU/ml an. Der kleinste Anstieg betrug 3,8, der größte 7,5 mIU/ml.

(siehe Abb.9)

Abb. 9

FSH - Spiegel der Jungen in Gruppe B



Tab.2 Mädchen Gruppe B I

Name	Alter	Endokrino- log.Status C.P.M.	Größe cm	Sollgröße cm	Gewicht kg	hormonelle Therapie (Prednison)	IH		mIU/ml		FSH	
							0'	30'	0'	30'	0'	30'
1. B.G.	8 3/12	1/1/1	123	131 ± 12	27,3	10 mg/Tag	4,0	6,6	1,7	5,3		
2. T.B.	8	1/1/1	112,3*	130 ± 12	20,0	3,75 mg/Tag	2,5	5,8	1,0	3,5		
3. A.K.	13 3/12	1/3/1	107,2*	159 ± 13	17,5	ACTH	2,0	6,7	1,0	3,4		
4. K.R.	10 11/12	1/1/1	120 *	146 ± 13	21,6	12,5 mg/Tag	3,0	8,2	2,2	8,1		
5. C.D.	15 9/12	3/3/1	151	163 ± 13	32,4	7,5 mg/Tag + ACTH	6,8	7,2	2,1	2,3		
6. S.H.	12 2/12	1/1/1	120 *	153 ± 14	23,9	10 mg/Tag	2,8	8,0	1,2	6,1		
7. G.S.	12 6/12	1/2/1	128 *	155 ± 14	29,0	-	3,0	6,9	1,7	4,8		
8. M.H.	10 3/12	1/1/1	133	141 ± 13	32,5	2,5 mg/2-täg.	2,8	4,5	2,1	3,4		

C = Crines

P = Pubes

M = Mammae

Einteilung nach Tanner

Tab. 3 Mädchen Gruppe B II

Name	Alter	Endokrino- log. Status C.P.M.	Größe cm	Sollgröße cm	Gewicht kg	hormonelle Therapie (Prednison)	LH 0'	30'	mIU/ml 0'	FSH 30'
1. H.K.	12 4/12	2/2/2	149	154 ± 14	42,5	15 mg/Tag	4,5	8,0	2,1	4,2
2. M.S.	12 10/12	1/2/2	138 *	157 ± 14	26,2	6,25 mg/2-täg.	2,3	8,1	1,2	2,6
3. H.F.	12 5/12	1/1/2	136	155 ± 14	36,5	20 mg/2-täg.	3,9	6,4	2,2	4,4
4. R.K.	15 9/12	1/3/2	125 *	164 ± 13	21,2	7,5 mg/2-täg.	9,0	54,0	4,2	6,4
5. K.S.	13 6/12	1/1/3	131 *	159 ± 13	24,0	8,75 mg/2-täg.	4,3	19,0	1,9	4,0
6. A.K.	15 4/12	1/2/3	130 *	163 ± 13	24,8	-	4,7	17,8	3,2	4,6
7. C.H.	16 8/12	3/4/3	160,5	164 ± 13	41,5	7,5 mg/Tag	9,2	31,9	3,4	5,1
8. R.E.	15 4/12	1/3/3	145 *	163 ± 13	31,5	30 mg/2-täg.	4,5	16,3	3,1	5,7
9. E-M.K.	12 1/12	5/4/3	135 *	153 ± 14	25,0	5 mg/Tag	9,5	39,5	4,6	7,4
10. V.H.	11 3/12	1/2/3	148	148 ± 14	38,2	75 mg/Tag	4,0	11,8	1,3	4,1
11. R.K.	16 6/12	2/3/3	130 *	164 ± 13	25,1	5 mg/2-täg.	5,0	40,5	5,8	14,2
12. N.K.	13 2/12	2/2/3	144	158 ± 13	32,1	7,5 mg/Tag	2,7	29,5	2,9	8,9

C = Crines

P = Pubes

M = Mammae

Einteilung nach Tanner

Tab. 4 Mädchen Gruppe B III

Name	Alter	Endokrino- log. Status C.F.M.	Größe cm	Sollgröße cm	Gewicht kg	hormonelle Therapie (Prednison)	LH		mIU/ml		FSH	
							0'	30'	0'	30'	0'	30'
1. C.T.	16 7/12	3/3/4	141 *	164 ± 13	35,8	7,5 mg/2-täg.	9,2	13,4	3,4	5,5		
2. C.M.	16 1/12	2/4/4	139 *	163 ± 13	30,2	-	5,5	13,3	4,4	6,5		
3. D.H.	14 8/12	2/4/4	159	162 ± 13	42,0	15 mg/Tag	6,7	33,5	3,8	5,7		
4. V.D.	14 5/12	3/5/4	157	162 ± 13	49,3	40 mg/Tag	3,3	17,6	1,3	9,2		
5. G.H.	17 7/12	3/3/4	156	165 ± 13	43,2	12,5 mg/Tag	8,0	100,0	3,5	6,3		
6. S.K.	15 5/12	3/4/5	142 *	164 ± 13	37,5	10 mg/Tag	14,8	74,0	2,9	7,3		

C = Crines

P = Pubes

M = Mammae

Einteilung nach Tanner

Tab. 5 Jungen Gruppe B I

Name	Alter	Endokrino- log. Status C.P.T.	Größe cm	Sollgröße cm	Gewicht kg	hormonelle Therapie (Prednison)	LH		mIU/ml		FSH	
							0'	30'	0'	30'	0'	30'
1. K.E.	11 9/12	1/1/3 ml	140	147 ± 13	35,1	8,75 mg/Tag	3,1	5,9	1,3		3,1	
2. J.F.	10 7/12	1/1/2 ml	141	142 ± 12	37,0	10 mg/Tag	3,0	4,6	1,4		2,8	
3. F.K.	10 11/12	1/1/2 ml	127 *	144 ± 12	25,7	5 mg/Tag	2,8	5,0	1,4		2,6	
4. F.A.	13 1/2	1/1/2 ml	121 *	156 ± 16	20,3	10 mg/Tag	2,6	6,3	1,5		1,8	
5. A.N.	13 10/12	1/2/1 ml	107 *	161 ± 16	21,2	5 mg/2-täg.	4,7	6,1	1,6		2,0	
6. H.H.	12 8/12	1/1/2 ml	123,6*	154 ± 14	21,5	5 mg/Tag	2,1	7,3	1,4		3,4	
7. M.R.	8 5/12	1/2/2 ml	119,5	131 ± 11	20,8	7,5 mg/2-täg.	4,4	7,8	1,8		3,3	
8. J.M.	18	3/1/3 ml	111 *	175 ± 16	22,8	22,8 mg/Tag	4,8	7,9	1,2		3,0	
9. C.B.	12 10/12	1/1/2 ml	130 *	154 ± 14	28,0	-	0,5	4,5	0,5		1,6	
10. H.H.	13 3/12	1/1/2 ml	125 *	157 ± 16	22,2	10 mg/2-täg. + HGH	2,6	8,1	1,4		3,6	

C = Crines

P = Pubes

T = Testes

Einteilung nach Tanner

Tab.6 Jungen Gruppe B II

Name	Alter	Endokrino- log.Status C.P.T.	Größe cm	Sollgröße cm	Gewicht kg	hormonelle Therapie (Prednison)	LH		mIU/ml		FSH	
							0'	30'	0'	30'	0'	30'
1. M.Y.	14	1/2/4 ml	128 *	163 ± 16	27,5	10 mg/Tag	4,8	5,8	1,7	1,8		
2. B.B.	12 8/12	1/1/5 ml	154	154 ± 14	42,5	76 mg/Tag	2,6	4,5	1,2	1,3		
3. C.I.	13 6/12	1/2/4 ml	142	159 ± 16	36,8	10 mg/Tag + ACTH	4,4	14,0	2,5	4,3		
4. P.J.	15 10/12	1/3/4 ml	118,8*	167 ± 16	27,0	7,5 mg/Tag + ACTH	3,0	7,4	1,2	3,1		
5. A.G.	17 11/12	2/3/4 ml	139 *	174 ± 16	33,2	ACTH	3,6	10,6	1,4	1,6		
6. A.C.	11 5/12	1/1/5 ml	144	147 ± 13	33,2	5 mg/Tag	5,0	13,7	2,3	2,7		
7. C.O.	14 5/12	1/1/4 ml	143	159 ± 16	43,0	5 mg/Tag	5,1	20,0	2,2	3,0		
8. P.N.	16 3/12	1/1/5 ml	145 *	168 ± 16	45,8	12,5 mg/2- täg. + HGH	3,1	16,0	2,3	2,7		
9. H.S.	14 7/12	1/1/5 ml	158	164 ± 16	36,0	-	5,1	19,5	3,4	4,7		
10. N.G.	12 9/12	1/2/6 ml	156	154 ± 14	38,5	7,5 mg/2-täg.	1,5	3,4	1,0	2,5		
11. R.H.	15 10/12	3/4/8 ml	150	167 ± 16	40,2	10 mg/Tag + ACTH	4,4	20,7	2,1	3,7		
12. T.B.	15 1/12	1/1/8 ml	135,7*	165 ± 16	30,2	7,5 mg/2-täg.	0,5	31,5	0,5	3,6		
13. S.K.	14	1/3/8 ml	146	163 ± 16	38,5	12,5 mg/Tag	2,9	3,7	1,6	2,4		

C = Crines

P = Pubes

T = Testes

Einteilung nach Tanner

Tab. 7 Jungen Gruppe B III

Name	Alter	Endokrino- log. Status C.P.T.	Größe cm	Sollgröße cm	Gewicht kg	hormonelle Therapie (Prednison)	IH		mIU/ml		FSH	
							0'	30'	0'	30'	0'	30'
1. M.K.	16 5/12	2/3/11 ml	168	169 ± 16	68,2	12,5 mg/Tag	7,2	20,1	4,0	5,1		
2. M.S.	16 9/12	2/3/12 ml	162	170 ± 16	51,9	3,75 mg/2-täg.	2,0	18,5	2,1	3,8		
3. T.S.	14 1/12	3/3/11 ml	160	163 ± 16	52,0	12,5 mg/Tag	3,3	26,1	3,3	6,2		
4. M.K.	17 6/12	3/4/12 ml	177	172 ± 16	78,0	13,7 mg/2-täg.	6,8	18,5	3,9	4,3		
5. M.S.	17 2/12	4/4/15 ml	175	171 ± 16	63,2	5 mg/2-täg.	4,2	13,0	4,4	7,2		
6. T.S.	16 6/12	5/4/13 ml	175	170 ± 16	61,0	7,5 mg/2-täg.	4,6	23,8	4,2	7,5		

C= Crines

P= Pubes

T= Testes

Einteilung nach Tanner

3) Gruppe C = Patienten mit nicht systemischer
rheumatoider Arthritis

In dieser Gruppe wurden 69 Kinder und Jugendliche unter der Bezeichnung nicht systemische juvenile rheumatoide Arthritis untersucht, die an einer der anderen vier Subgruppen erkrankt waren (IgM-Rheumafaktor negative Polyarthrititis, IgM-Rheumafaktor positive Polyarthrititis, frühkindliche Oligoarthrititis und spätkindliche Oligoarthrititis vom Sacroileitis-Typ). Auch diese Patienten befanden sich überwiegend in stationärer Behandlung der Rheumakinderklinik in Garmisch-Partenkirchen oder kamen auf Hin- bzw. Rückweg dorthin ambulant in die Universitätskinderklinik München. Sie wurden ebenfalls mit der Basismedikation behandelt, erhielten jedoch wesentlich seltener ACTH oder andere Corticosteroidpräparate (28 von 69 Kindern). Im Gegensatz zu Gruppe B lagen hier nur 5 Kinder unter der Sollgröße.
(siehe Tab. 8 -13)

3.1 Mädchen

3.1.1) LH - Spiegel

- 13 Mädchen im Alter von 8 $\frac{3}{12}$ bis 12 $\frac{4}{12}$ Jahren wurden in der infantilen Gruppe untersucht. Hierbei betrug der mittlere Basalwert 2,6 mIU/ml, der Minimalwert 1,3 und der Maximalwert 5,7 mIU/ml.

Nach Stimulation kam es zu einem Anstieg auf 5,3 mIU/ml im Mittel. Die Werte lagen zwischen 3,0 und 9,1 mIU/ml.

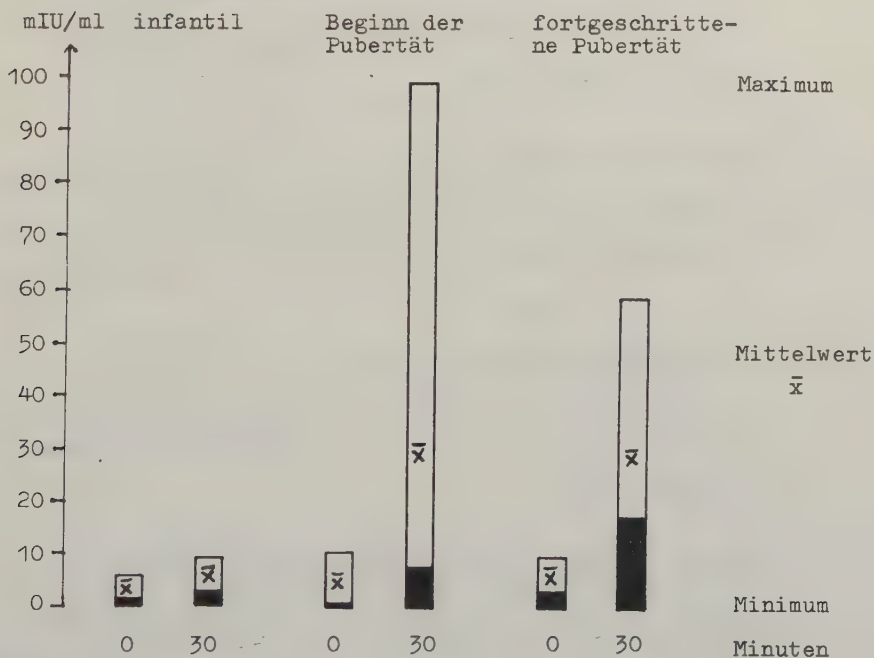
- In der Gruppe der am Beginn der Pubertät stehenden Patientinnen wurden 14 Mädchen im Alter von 12 1/12 bis 16 1/12 Jahren zusammengefaßt. Ihr mittlerer Basalwert lag bei 4,1 mIU/ml. Das Minimum wurde mit 0,5, das Maximum mit 10,2 mIU/ml errechnet.

Nach LH-RH stieg der Mittelwert auf 28,7 mIU/ml an. Dabei lag der niedrigste Wert bei 7,6 der höchste bei über 100 mIU/ml.

- Die Gruppe der voll Pubertätierenden bestand aus 6 Mädchen im Alter von 13 1/12 bis 17 7/12 Jahren. Hier wurde ein mittlerer Basalwert von 5,5 mIU/ml gefunden. Die Werte reichten von 3,2 bis 9,1 mIU/ml.
- 30 Minuten nach Injektion von LH-RH konnte ein Mittelwert von 28,5 mIU/ml, ein Minimalwert von 17,8 und ein Maximalwert von 59,0 mIU/ml gemessen werden. (siehe Abb.10)

Abb.10

LH - Spiegel der Mädchen in Gruppe C



3.1.2) FSH - Spiegel

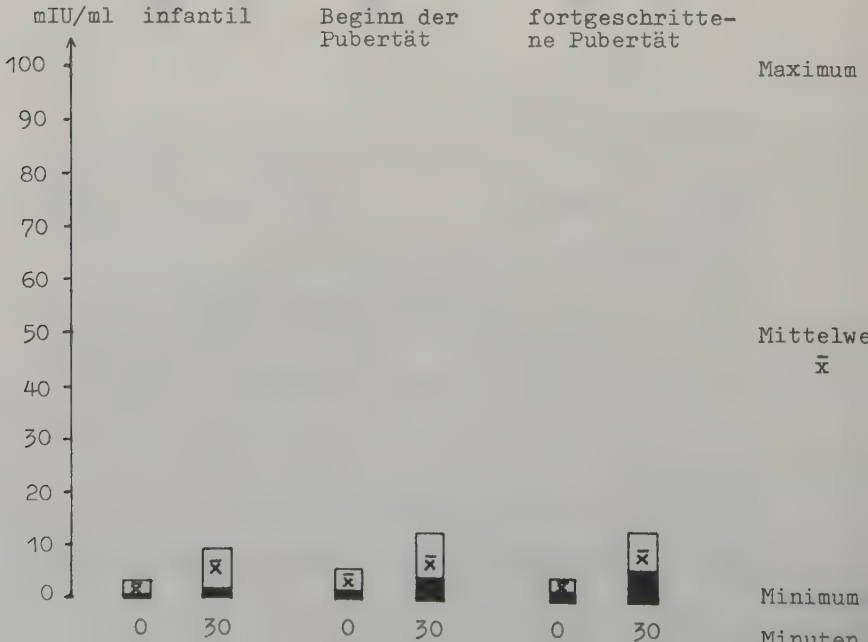
- In der Gruppe der praepuberalen Mädchen konnte ein mittlerer Basalwert von 1,3 mIU/ml errechnet werden. Das Minimum betrug 0,2 , das Maximum 3,6 mIU/ml. Nach Stimulation mit dem Releasing-Hormon kam es zu einem Anstieg auf 5,1 mIU/ml im Mittel. Die Werte lagen zwischen 1,8 und 9,1 mIU/ml.
- Der mittlere Basalwert der am Beginn der Pubertät stehenden Patientinnen ließ sich mit 3,2 mIU/ml ermitteln. Das Minimum war 1,1, das Maximum 5,2 mIU/ml.

30 Minuten nach Gabe von LH-RH war der Mittelwert auf 6,6 mIU/ml angestiegen. Die Werte reichten von 4,0 bis 12,8 mIU/ml.

- Die in der Pubertät weit fortgeschrittenen Jugendlichen erreichten einen mittleren Basalwert von 3,8 mIU/ml. Das Minimum lag hier bei 2,4, das Maximum bei 4,8 mIU/ml.

Nach der Injektion des Releasing-Faktors konnte ein Mittelwert von 8,0 mIU/ml, ein Minimalwert von 6,3 und ein Maximalwert von 13,2 mIU/ml gemessen werden. (siehe Abb.11)

Abb.11 FSH - Spiegel der Mädchen in Gruppe C



3.2) Jungen

3.2.1) LH - Spiegel

- 12 Jungen ohne klinische Pubertätszeichen im Alter von 9 8/12 bis 13 8/12 Jahren wurden in einer Gruppe untersucht. Der hier bestimmte mittlere Basalwert lag bei 2,2 mIU/ml. Als Minimum wurden 0,5, als Maximum 3,5 mIU/ml errechnet.

Nach Stimulation wurde ein Anstieg auf 5,0 mIU/ml im Mittel erreicht. Die Werte lagen zwischen 2,6 und 7,1 mIU/ml.

- Zu am Beginn der Pubertät stehend konnte man innerhalb dieses Krankheitsbildes 13 Jungen im Alter von 11 4/12 bis 15 9/12 Jahren rechnen. Ihr mittlerer Basalwert betrug 4,1 mIU/ml, ihr Minimalwert 2,0 und ihr Maximalwert 8,4 mIU/ml.

30 Minuten nach der Gabe des Releasing-Hormons kam es zu einem mittleren Anstieg auf 17,9 mIU/ml; als niedrigster Wert wurden 7,7, als höchster Wert 40,0 mIU/ml ermittelt.

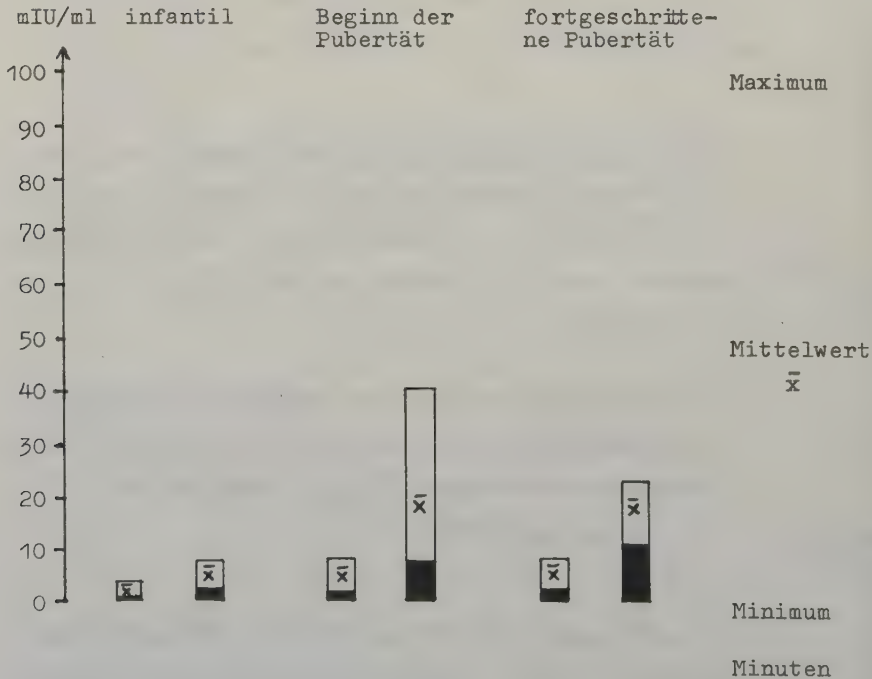
- In der Gruppe der voll pubertierenden Jugendlichen wurden 11 Jungen im Alter von 13 4/12 bis 16 Jahren

erfaßt. Ihr mittlerer Basalwert lag bei 4,9 mIU/ml, ihr Minimalwert bei 2,3 und ihr Maximalwert bei 8,7 mIU/ml.

Nach der Injektion von LH-RH stieg der Mittelwert auf 16,2 mIU/ml an, wobei die Werte zwischen 11,0 und 23,0 mIU/ml schwankten. (siehe Abb.12)

Abb.12

LH - Spiegel der Jungen in Gruppe C



3.2.2) FSH - Spiegel

- Der mittlere Basalwert in der Gruppe der infantilen Buben betrug 1,3 mIU/ml, der Minimalwert 0,5, der Maximalwert 1,8 mIU/ml.

Nach LH-RH lag der Mittelwert bei 2,6 mIU/ml, das Minimum bei 1,2 und das Maximum bei 5,4 mIU/ml.

- Bei den am Beginn der Pubertät stehenden Jungen konnte ein mittlerer Basalwert von 2,7 mIU/ml errechnet werden. Die Werte lagen zwischen 1,3 und 6,3 mIU/ml.

Nach Stimulation kam es zu einem Anstieg auf 4,3 mIU/ml im Mittel, wobei das Minimum 1,9 und das Maximum 9,7 mIU/ml betrugen.

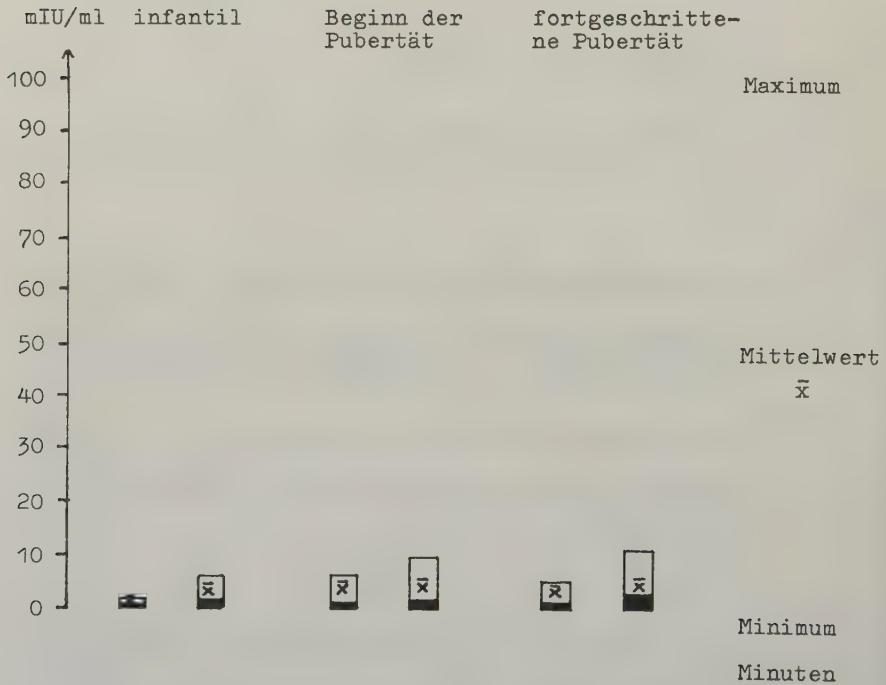
- In der Gruppe der in der Entwicklung weit fortgeschrittenen Jugendlichen zeigte sich ein mittlerer Basalwert von 2,9 mIU/ml. Die Werte reichten von 1,2 bis 5,1 mIU/ml.

30 Minuten nach der Gabe des Releasing-Hormons lag der Mittelwert bei 4,6 mIU/ml, der niedrigste Wert bei 2,8 und der höchste bei 11,6 mIU/ml.

(siehe Abb.13)

Abb.13

FSH - Spiegel der Jungen in Gruppe C



Tab. 8 Mädchen Gruppe C I

Name	Alter	Endokrino- log. Status C.P.M.	Größe cm	Sollgröße cm	Gewicht kg	hormonelle Therapie (Prednison)	LH		mIU/ml		FSH	
							0'	30'	0'	30'	0'	30'
1. C.N.	11 5/12	1/1/1	144	149 ± 14	28,4	ACTH	2,0	4,8	0,5	4,0		
2. C.G.	12 4/12	1/1/1	148	154 ± 14	34,0	-	5,7	10,2	3,6	9,1		
3. M.S.	11 11/12	1/1/1	138	151 ± 14	30,2	-	1,6	3,0	1,0	2,5		
4. P.G.	11 11/12	1/1/1	142	151 ± 14	28,6	-	3,8	4,3	1,3	3,1		
5. F.H.	8 5/12	1/2/1	124	132 ± 12	28,5	7,5 mg/2-täg.	2,3	4,5	0,5	4,4		
6. S.L.	9 10/12	1/1/1	134	138 ± 13	27,7	-	1,4	4,5	0,2	1,8		
7. K.F.	10	1/1/1	143	140 ± 13	34,3	-	1,3	5,9	1,0	8,2		
8. R.S.	9 4/12	1/1/1	135,5	136 ± 13	24,2	10 mg/Tag	1,7	4,0	1,0	4,5		
9. S.W.	8 4/12	1/1/1	131	131 ± 12	26,5	-	2,9	6,2	1,0	5,6		
10. J.B.	9 9/12	1/1/1	137	138 ± 13	33,6	-	1,65	6,2	1,3	7,5		
11. K.F.	8 3/12	1/1/1	127	131 ± 12	23,2	-	3,7	7,5	1,8	8,4		
12. J.R.	10 3/12	1/1/1	136	141 ± 13	32,5	-	2,6	4,4	2,1	3,4		
13. T.B.	9 9/12	1/1/1	147	138 ± 13	36,6	-	3,7	4,6	1,0	4,7		

C = Crines

P = Pubes

M = Mammae

Einteilung nach Tanner

Tab. 9 Mädchen Gruppe C II

Name	Alter	Endokrino- log. Status C.P.M.	Größe cm	Sollgröße cm	Gewicht kg	hormonelle Therapie (Prednison)	LH 0' 30'	miU/ml 0' 30'	FSH 0' 30'
1. M.O.	12 1/12	1/3/2	135 *	153 ± 14	34,4	5 mg/2-täg.	4,5 10,4	2,6	7,5
2. K.B.	12 6/12	2/3/2	151	155 ± 14	32,5	5 mg/Tag	0,2 27,5	1,4	5,3
3. R.F.	14 1/12	2/3/2	154	162 ± 13	39,4	-	3,1 7,6	2,9	4,7
4. P.M.	16 1/12	2/2/2	161	164 ± 13	48,3	7,5 mg/Tag	4,3 43,5	4,0	7,7
5. B.B.	12 10/12	2/2/2	158	156 ± 14	45,2	12,5 mg/Tag	3,8 20,2	4,3	8,7
6. F.B.	12 2/12	2/2/2	148	154 ± 14	28,0	ACTH	1,2 12,0	1,1	5,1
7. S.M.	14	1/3/2	158	162 ± 13	34,6	10 mg/Tag	5,5 15,8	4,4	5,9
8. R.H.	13 4/12	3/4/3	159	159 ± 13	46,0	ACTH	5,2 17,5	3,8	5,6
9. E.P.	13 2/12	1/3/3	158	158 ± 13	44,0	-	2,2 17,5	2,0	5,1
10. A.A.	15 7/12	1/2/3	148	158 ± 13	30,2	10 mg/2-täg.	2,6 16,4	2,5	4,3
11. T.B.	13 7/12	3/3/3	147	160 ± 13	35,8	-	6,0 16,2	5,2	6,8
12. S.K.	15 7/12	3/3/3	161	163 ± 13	47,5	-	5,4 33,5	5,2	12,8
13. P.Z.	14 4/12	3/4/2	160	162 ± 13	47,4	-	10,2 100,0	2,5	6,9
14. M.D.	14	3/4/3	155	160 ± 13	44,7	5 mg/Tag + ACTH	4,3 59,0	3,9	6,3

C = Crines
P = Pubes
M = Mammae

Einteilung nach Tanner

Tab. 10 Mädchen Gruppe C III

Name	Alter	Endokrino- log. Status	Größe cm	Sollgröße cm	Gewicht kg	hormonelle Therapie (Prednison)	LH 0' 30'	mIU/ml 0' 30'	FSH 0' 30'
1. C.R.	15	3/4/4	155	164 ± 13	47,6	5 mg/2-täg.	3,6 19,2	2,4	7,0
2. A.S.	13	10/12	154	161 ± 13	50,8	-	3,2 18,5	4,3	13,0
3. N.S.	15	2/12	161	164 ± 13	43,7	-	7,8 17,8	4,5	6,5
4. H.M.	13	1/12	160	158 ± 13	49,2	-	3,8 28,5	2,9	7,3
5. M.S.	17	7/12	159	164 ± 13	47,2	-	9,1 32,5	4,8	7,0
6. F.B.	14	8/12	161	165 ± 13	39,4	5 mg/2-täg.	7,2 24,0	4,0	9,1

C = Crines

P = Pubes

M = Mammae

Einteilung nach Tanner

Tab. 11 Jungen Gruppe C I

Name	Alter	Endokrino- log. Status C.P.T.	Größe cm	Sollgröße cm	Gewicht kg	hormonelle Therapie (Prednison)	IH		FSH	
							0'	30'	0'	30'
1. J.W.	11 1/12	1/1/2 ml	147	145 ± 13	31,6	-	1,5	3,7	1,8	3,3
2. M.T.	9 8/12	1/1/3 ml	149	138 ± 12	38,0	17,5 mg/Tag	1,6	2,6	0,5	1,2
3. R.H.	12 4/12	1/2/3 ml	142	151 ± 14	37,4	3,75 mg/2-täg.	1,3	3,1	0,8	2,0
4. U.S.	11 5/12	1/1/2 ml	146	145 ± 13	31,3	-	2,9	3,5	1,5	2,1
5. M.B.	10 10/12	1/1/2 ml	139	142 ± 12	32,4	7,5 mg/Tag	3,2	7,1	1,5	3,8
6. T.H.	13 2/12	1/2/3 ml	128*	156 ± 16	25,7	7,5 mg/Tag	3,0	5,3	1,8	2,1
7. A.N.	11 5/12	1/1/3 ml	141	147 ± 13	42,7	6 mg/Tag	3,5	6,7	1,6	2,3
8. T.K.	14 1/12	1/1/3 ml	153	167 ± 16	41,6	24 mg/Tag	0,2	6,5	1,4	2,6
9. J.D.	13 8/12	1/1/3 ml	152	161 ± 16	45,0	5 mg/Tag + ACTH	2,3	4,7	1,2	2,6
10. W.S.	12 5/12	1/1/3 ml	135*	152 ± 14	45,1	10 mg/Tag	1,2	6,0	1,4	5,4
11. J.K.	11 8/12	1/1/2 ml	141	148 ± 13	30,2	-	3,5	6,6	1,4	1,6
12. M.K.	13 7/12	1/2/3 ml	162	160 ± 16	62,0	-	2,0	5,5	1,2	2,2

C = Crines
P = Pubes
T = Testes

Einteilung nach Tanner

Tab. 12 Jungen Gruppe C II

Name	Alter	Endokrino- log. Status G.P.T.	Größe cm	Sollgröße cm	Gewicht kg	hormonelle Therapie (Prednison)	LH		mIU/ml		FSH	
							0'	30'	0'	30'	0'	30'
1. W.G.	15 2/12	1/2/5 ml	169	166 ± 16	46,3	-	4,8	14,0	1,4	2,0		
2. F.M.	11 4/12	1/1/5 ml	150	146 ± 13	37,4	-	2,8	15,0	1,8	2,3		
3. M.D.	15 2/12	2/2/4 ml	146,5*	166 ± 16	41,5	8,75 mg/Tag	5,1	18,6	3,9	6,4		
4. F.B.	12 6/12	1/1/4 ml	157	153 ± 14	45,0	-	2,0	9,6	1,3	2,2		
5. W.G.	14 7/12	1/1/4 ml	148	164 ± 16	36,3	12,5 mg/Tag	3,8	7,8	1,3	2,9		
6. A.M.	13 7/12	1/1/5 ml	167	159 ± 16	48,5	-	3,3	21,1	2,9	4,8		
7. M.R.	13 6/12	1/2/5 ml	153	159 ± 16	29,6	7,5 mg/2-täg.	2,5	7,7	1,9	4,8		
8. H.J.	15 9/12	1/2/8 ml	147*	168 ± 16	44,2	10 mg/Tag	6,9	26,5	4,1	4,8		
9. B.C.	12 4/12	1/2/7 ml	162	151 ± 14	44,5	-	3,3	21,3	4,1	5,9		
10. G.I.	13 3/12	1/2/8 ml	150	157 ± 16	38,8	-	8,4	30,0	1,3	2,7		
11. P.Z.	14 1/12	1/2/8 ml	155	163 ± 16	42,7	-	2,3	40,0	6,3	9,7		
12. A.F.	15 2/12	1/2/8 ml	158	166 ± 16	40,0	-	4,4	14,5	2,3	3,8		
13. W.J.	15 4/12	1/3/9 ml	157	167 ± 16	55,5	-	4,2	12,1	2,7	4,8		

C = Crines
F = Pubes
T = Testes

Einteilung nach Tanner

Tab. 13 Jungen Gruppe C III

Name	Alter	Endokrinolog. Status C.P.T.	Größe cm	Sollgröße cm	Gewicht kg	hormonelle Therapie (Prednison)	LH 0'	mIU/ml 30'	FSH 0'	FSH 30'
1. T.B.	13 5/12	2/2/12 ml	161	158 ± 16	41,8	-	5,7	14,8	2,9	3,4
2. J.F.	15	1/3/14 ml	160	166 ± 16	40,0	-	8,7	11,0	3,9	5,5
3. E.G.	13 4/12	1/2/12 ml	158	157 ± 16	41,7	-	2,7	14,0	1,2	3,3
4. U.Z.	15 4/12	2/4/15 ml	177	167 ± 16	66,7	-	7,2	15,5	2,9	4,2
5. L.O.	14 3/12	3/4/11 ml	166	164 ± 16	45,8	-	4,4	19,0	2,6	4,4
6. J.K.	15 3/12	2/5/14 ml	158	167 ± 16	42,0	2,5 mg/2-täg.	3,5	13,2	2,4	3,4
7. D.H.	14 8/12	2/3/11 ml	161	165 ± 16	40,0	-	4,0	11,2	1,9	2,8
8. J.R.	15 6/12	4/4/20 ml	186	168 ± 16	71,4	25 mg/Tag	5,9	21,0	2,3	2,5
9. M.L.	14 1/12	1/3/15 ml	165	163 ± 16	51,4	-	5,1	21,5	3,7	5,8
10. S.D.	14 6/12	2/4/15 ml	158	164 ± 16	50,5	-	2,3	23,0	5,1	11,6
11. H.B.	16	5/5/15 ml	178	169 ± 16	73,5	-	5,3	14,5	3,5	4,0

C = Crines

P = Pubes

T = Testes

Einteilung nach Tanner

4) Synopsis der Mittelwerte

4.1) LH-Werte der Mädchen (mIU/ml)

AI	0'	2,1	AII	0'	4,0	AIII	0'	6,9
AI	30'	8,9	AII	30'	29,8	AIII	30'	50,0
BI	0'	3,3	BII	0'	5,3	BIII	0'	7,9
BI	30'	6,7	BII	30'	23,5	BIII	30'	42,8
CI	0'	2,6	CII	0'	4,1	CIII	0'	5,5
CI	30'	5,3	CII	30'	28,7	CIII	30'	28,5

4.2) FSH-Werte der Mädchen (mIU/ml)

AI	0'	1,5	AII	0'	2,8	AIII	0'	3,8
AI	30'	6,0	AII	30'	8,0	AIII	30'	9,0
BI	0'	1,6	BII	0'	2,9	BIII	0'	3,2
BI	30'	4,5	BII	30'	5,9	BIII	30'	6,7
CI	0'	1,3	CII	0'	3,2	CIII	0'	3,8
CI	30'	5,1	CII	30'	6,6	CIII	30'	8,0

4.3) LH-Werte der Jungen (mIU/ml)

AI	0'	1,9	AII	0'	3,6	AIII	0'	5,4
AI	30'	7,4	AII	30'	20,3	AIII	30'	29,8
BI	0'	2,4	BII	0'	3,5	BIII	0'	4,6
BI	30'	6,3	BII	30'	13,1	BIII	30'	20,0
CI	0'	2,2	CII	0'	4,1	CIII	0'	4,9
CI	30'	5,0	CII	30'	17,9	CIII	30'	16,2

4.4) FSH-Werte der Jungen (mIU/ml)

AI	0'	1,0	AII	0'	2,0	AIII	0'	2,6
AI	30'	2,9	AII	30'	3,7	AIII	30'	4,1
BI	0'	1,3	BII	0'	1,8	BIII	0'	3,6
BI	30'	2,7	BII	30'	2,8	BIII	30'	5,6
CI	0'	1,3	CII	0'	2,7	CIII	0'	2,9
CI	30'	2,6	CII	30'	4,3	CIII	30'	4,6

5) Statistische Analyse

Die Mittelwerte sowie die Minima und Maxima für LH und FSH zu den beiden Meßzeitpunkten wurden auf den vorausgehenden Seiten bei den Ergebnissen der entsprechenden Untersuchungsgruppen aufgeführt.

Die Signifikanz beim Vergleich der einzelnen Patientengruppen wurde durch die Rangvarianzanalyse nach Kruskal-Wallis zum parameterfreien Vergleich von k (in diesem Fall 3) unabhängigen Stichproben ermittelt. Zur weiteren Aufschlüsselung kam der Dunns-Test zur Anwendung.

Als Signifikanzschranken gelten:

$p > 0,05$ nicht signifikant

$p = 0,05$ gerade signifikant

$p = 0,01$ signifikant

$p = 0,001$ hochsignifikant

5.1) Vergleich der LH - Werte der Mädchen:

AI-BI-CI	0'	AI-BI	$p > 0,05$	(AI > CI)
		AI-CI	$p > 0,05$	
		BI-CI	$p > 0,05$	
AI-BI-CI	30'	AI-BI	$p > 0,05$	(AI > CI)
		AI-CI	$p = 0,01$	
		BI-CI	$p > 0,05$	

AII-BII-CII	0'	AII-BII AII-CII BII-CII	p>0,05 p>0,05 p>0,05	
AII-BII-CII	30'	AII-BII AII-CII BII-CII	p>0,05 p>0,05 p>0,05	
AIII-BIII-CIII	0'	AIII-BIII AIII-CIII BIII-CIII	p>0,05 p>0,05 p>0,05	
AIII-BIII-CIII	30'	AIII-BIII AIII-CIII BIII-CIII	p>0,05 p>0,05 p>0,05	
AI-AII-AIII	0'	AI-AII AI-AIII AII-AIII	p=0,01 p=0,001 p=0,001	(AI < AII) (AI < AIII) (AII < AIII)
AI-AII-AIII	30'	AI-AII AI-AIII AII-AIII	p=0,001 p=0,001 p=0,01	(AI < AII) (AI < AIII) (AII < AIII)
BI-BII-BIII	0'	BI-BII BI-BIII BII-BIII	p=0,01 p>0,05 p>0,05	(BI < BII)
BI-BII-BIII	30'	BI-BII BI-BIII BII-BIII	p=0,01 p=0,001 p>0,05	(BI < BII) (BI < BIII)
CI-CII-CIII	0'	CI-CII CI-CIII CII-CIII	p>0,05 p=0,01 p>0,05	(CI < CIII)
CI-CII-CIII	30'	CI-CII CI-CIII CII-CIII	p=0,001 p=0,001 p>0,05	(CI < CII) (CI < CIII)

4.2) Vergleich der FSH - Werte der Mädchen:

AI-BI-CI	0'	AI-BI AI-CI BI-CI	p>0,05 p>0,05 p>0,05	
AI-BI-CI	30'	AI-BI AI-CI BI-CI	p>0,05 p>0,05 p>0,05	
AII-BII-CII	0'	AII-BII AII-CII BII-CII	p>0,05 p>0,05 p>0,05	
AII-BII-CII	30'	AII-BII AII-CII BII-CII	p>0,05 p>0,05 p>0,05	
AIII-BIII-CIII	0'	AIII-BIII AIII-CIII BIII-CIII	p>0,05 p>0,05 p>0,05	
AIII-BIII-CIII	30'	AIII-BIII AIII-CIII BIII-CIII	p>0,05 p>0,05 p>0,05	
AI-AII-AIII	0'	AI-AII AI-AIII AII-AIII	p=0,001 p=0,001 p=0,001	(AI < AII) (AI < AIII) (AII < AIII)
AI-AII-AIII	30'	AI-AII AI-AIII AII-AIII	p=0,01 p=0,01 p>0,05	(AI < AII) (AI < AIII)
BI-BII-BIII	0'	BI-BII BI-BIII BII-BIII	p=0,05 p=0,01 p>0,05	(BI < BII) (BI < BIII)
BI-BII-BIII	30'	BI-BII BI-BIII BII-BIII	p>0,05 p=0,05 p>0,05	(BI < BIII)

CI-CII-CIII	0'	CI-CII	$p=0,001$	(CI < CII)
		CI-CIII	$p=0,001$	(CI < CIII)
		CII-CIII	$p>0,05$	
CI-CII-CIII	30'	CI-CII	$p>0,05$	
		CI-CIII	$p=0,05$	(CI < CIII)
		CII-CIII	$p>0,05$	

4.3) Vergleich der LH - Werte der Jungen:

AI-BI-CI	0'	AI-BI	$p>0,05$	
		AI-CI	$p>0,05$	
		BI-CI	$p>0,05$	
AI-BI-CI	30'	AI-BI	$p>0,05$	
		AI-CI	$p>0,05$	
		BI-CI	$p>0,05$	
AII-BII-CII	0'	AII-BII	$p>0,05$	
		AII-CII	$p>0,05$	
		BII-CII	$p>0,05$	
AII-BII-CII	30'	AII-BII	$p=0,01$	(AII > BII)
		AII-CII	$p>0,05$	
		BII-CII	$p>0,05$	
AIII-BIII-CIII	0'	AIII-BIII	$p>0,05$	
		AIII-CIII	$p>0,05$	
		BIII-CIII	$p>0,05$	
AIII-BIII-CIII	30'	AIII-BIII	$p>0,05$	
		AIII-CIII	$p=0,001$	(AIII > CIII)
		BIII-CIII	$p>0,05$	
AI-AII-AIII	0'	AI-AII	$p=0,001$	(AI < AII)
		AI-AIII	$p=0,001$	(AI < AIII)
		AII-AIII	$p=0,01$	(AII < AIII)
AI-AII-AIII	30'	AI-AII	$p=0,001$	(AI < AII)
		AI-AIII	$p=0,001$	(AI < AIII)
		AII-AIII	$p=0,05$	(AII < AIII)

BI-BII-BIII	0'	BI-BII BI-BIII BII-BIII	p>0,05 p=0,05 p>0,05	(BI < BIII)
BI-BII-BIII	30'	BI-BII BI-BIII BII-BIII	p>0,05 p=0,01 p>0,05	(BI < BIII)
CI-CII-CIII	0'	CI-CII CI-CIII CII-CIII	p=0,01 p=0,001 p>0,05	(CI < CII) (CI < CIII)
CI-CII-CIII	30'	CI-CII CI-CIII CII-CIII	p=0,001 p=0,001 p>0,05	(CI < CII) (CI < CIII)

4.4) Vergleich der FSH - Werte der Jungen:

AI-BI-CI	0'	AI-BI AI-CI BI-CI	p>0,05 p>0,05 p>0,05	
AI-BI-CI	30'	AI-BI AI-CI BI-CI	p>0,05 p>0,05 p>0,05	
AII-BII-CII	0'	AII-BII AII-CII BII-CII	p>0,05 p>0,05 p>0,05	
AII-BII-CII	30'	AII-BII AII-CII BII-CII	p>0,05 p>0,05 p>0,05	
AIII-BIII-CIII	0'	AIII-BIII AIII-CIII BIII-CIII	p>0,05 p>0,05 p>0,05	
AIII-BIII-CIII	30'	AIII-BIII AIII-CIII BIII-CIII	p>0,05 p>0,05 p>0,05	

AI-AII-AIII	0'	AI-AII	p=0,001	(AI < AII)
		AI-AIII	p=0,001	(AI < AIII)
		AII-AIII	p>0,05	
AI-AII-AIII	30'	AI-AII	p>0,05	
		AI-AIII	p=0,05	(AI < AIII)
		AII-AIII	p>0,05	
BI-BII-BIII	0'	BI-BII	p>0,05	
		BI-BIII	p=0,001	(BI < BIII)
		BII-BIII	p=0,01	(BII < BIII)
BI-BII-BIII	30'	BI-BII	p>0,05	
		BI-BIII	p=0,01	(BI < BIII)
		BII-BIII	p=0,01	(BII < BIII)
CI-CII-CIII	0'	CI-CII	p=0,01	(CI < CII)
		CI-CIII	p=0,001	(CI < CIII)
		CII-CIII	p>0,05	
CI-CII-CIII	30'	CI-CII	p=0,01	(CI < CII)
		CI-CIII	p=0,01	(CI < CIII)
		CII-CIII	p>0,05	

V) DISKUSSION

Seit der Strukturaufklärung und der Verfügbarkeit von synthetischem LH-RH in beliebiger Menge wurden, insbesondere in den siebziger Jahren, von vielen Arbeitsgruppen Untersuchungen an Normalpersonen jedes Alters und beiderlei Geschlechts sowie an Patienten mit den verschiedensten Entwicklungsstörungen durchgeführt, um neue Erkenntnisse, einerseits über den normalen Ablauf der Pubertät, andererseits über Dysfunktionen im hypothalamisch-hypophysär-gonadalen Reglerkreis zu gewinnen [8,12,14,15,24,25,27,32,33,34,40]. Dabei konnte nachgewiesen werden, daß dieser Reglerkreis bereits im Kindesalter trotz sehr niedriger Spiegel der Gonadotropine und Sexualhormone funktioniert [6,11,12,18]. Beim Übergang von der Präpubertät zur Pubertät wird durch die Abschwächung eines bis dahin bestehenden negativen feed-back-Mechanismus vermehrt LH-RH aus dem Hypothalamus freigesetzt; dieses bewirkt eine erhöhte Ausschüttung von LH und FSH, die jetzt ihrerseits über die Aktivierung der Sexualhormone zu einer Entwicklung der äußeren Pubertätsmerkmale führen. In dieser Periode werden im Gegensatz zur Kindheit nächtliche LH- und FSH-Spitzen beobachtet [6,18,32].

Trotz einer Vielzahl publizierter Arbeiten ist es sehr schwer, vergleichbare Daten zu finden, da die LH-RH-Tests recht unterschiedlich durchgeführt worden sind, vor allem in Bezug auf Fallzahlen, Art der verwendeten Maßeinheiten und Höhe der Stimulationsdosen.

So wurden beispielsweise eine ganze Reihe von Untersuchungen zu Dosisabhängigkeit der LH- und FSH-Serumspiegel von der jeweils applizierten Menge des Releasing-Faktors (1 bis 450 μg bei Rebar [23], 12,5 bis 1200 μg bei Haug [10] und 1 bis 100 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ bei Kelch [17]) veröffentlicht, wobei sich sehr unterschiedliche Resultate zeigten. Kelch fand eine lineare log-Dosis-Antwortkurve für LH und FSH nach Verabreichung von 1 bis 100 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ Körperoberfläche, während Rebar erst nach einer Gabe von mindestens 150 μg LH-RH einen signifikanten Anstieg beobachten konnte. Haug hingegen wies in seiner Arbeit von 1973 nach, daß bereits eine Dosis von 12,5 μg einen signifikanten Anstieg von FSH und eine Dosis von 25 μg einen signifikanten Anstieg von LH bewirkt. Er fand ebenso wie Kelch eine nahezu lineare log-Dosis-Antwortkurve für beide Gonadotropine nach der Gabe von LH-RH.

Da das Releasing-Hormon der Firma Hoechst in gebrauchsfertigen Ampullen zu 25 μ g zur Verfügung stand, wurde in dieser Arbeit sowie bei den Vergleichskindern - stützend auf die Veröffentlichung von Haug - diese Dosis unabhängig von Körpergröße und -gewicht verabreicht. Wie aus den Tabellen in Kapitel IV zu sehen ist, konnte mit dieser Menge ein guter Anstieg der Gonadotropine erreicht werden.

Im Gegensatz zu vielen, vor allem zu Beginn der LH-RH-Forschungen durchgeführten Untersuchungen, wurden hier keine Vergleiche zwischen Mädchen und Jungen bzw. zwischen LH und FSH gezogen. Wie aus der statistischen Berechnung ersichtlich, werteten wir die einzelnen Kindergruppen einerseits entsprechend der pubertären Entwicklungsstadien, andererseits entsprechend der verschiedenen Krankheitsbilder jeweils geschlechts- und gonadotropinspezifisch getrennt aus.

Hinsichtlich der Patientenzahlen und Maßeinheiten (mIU/ml) kann man am ehesten die Veröffentlichung von Zwi Dickerman über LH- und FSH-Spiegel vor und nach Gabe von LH-RH bei gesunden Kindern und Jugend-

lichen [6] trotz höherer Stimulationsdosen seinerseits ($50 \mu\text{g}/\text{m}^2$) zum Vergleich heranziehen. Auch Lazowski [22], der bei 101 Jungen mit rheumatoider Arthritis die Basalspiegel der Gonadotropine und des Testosterons bestimmt hat, verwendet zumindest für LH mIU/ml. Beide Autoren halten sich zur Bestimmung der sexuellen Reife an die von Tanner definierten Entwicklungsstadien 1 bis 5.

Die in der vorliegenden Arbeit erfaßte Kontrollgruppe (Gruppe A) verhält sich insbesondere in den Basalspiegeln nahezu identisch zu den von Dickerman untersuchten Kindern und Jugendlichen: Der LH-Spiegel nimmt bei Mädchen und Jungen mit fortschreitender Pubertät signifikant zu. Bei FSH dagegen zeigen Dickermans Mädchen ein biphasisches Muster mit Spitzen in den Stadien 2 und 5. Dies läßt sich bei unseren Mädchen, möglicherweise durch das Zusammenziehen der Tannerstadien (siehe Kap. II) nicht nachweisen; hier steigen die FSH-Spiegel ebenso wie die LH-Spiegel kontinuierlich mit zunehmender Reife. Die Jungen in der Dickermanschen Arbeit verhalten sich bei FSH wie bei LH; in dieser Untersuchung hingegen unterscheiden sich lediglich die infantilen von den am Beginn der Pubertät und den am Ende der Pubertät stehenden Probanden.

Nach Stimulation mit LH-RH kann bei uns gesehen werden, daß für Mädchen und Jungen signifikante Unterschiede in den LH-Spiegeln mit Fortschreiten der Pubertät bestehen. In der Vergleichsarbeit ist dies nur bei den Mädchen der Fall; Dickermans Jungen unterscheiden sich lediglich, wenn man Stadium 1,2 und 3 mit Stadium 4 und 5 jeweils zusammengefaßt vergleicht.

Auch die FSH-Spiegel nach Stimulation verhalten sich nicht ganz identisch: in dem hier untersuchten Kontrollkollektiv besteht bei den Mädchen ein signifikanter Unterschied, einerseits zwischen den Infantilen und den am Beginn der Pubertät Stehenden, andererseits zwischen den Infantilen und den in der Pubertät weit Fortgeschrittenen. Bei den Jungen läßt sich gar nur ein signifikant höherer FSH-Spiegel bei den vollpubertierenden Jugendlichen nachweisen. Dagegen beobachtet Dickerman den höchsten FSH-Wert nach Stimulation bei den Mädchen in Stadium 2; die FSH-Spiegel seiner Jungen steigen kontinuierlich und signifikant mit fortschreitender Pubertät.

Eine mögliche Erklärung für diese unterschiedlichen Ergebnisse könnte wie schon oben erwähnt, das Zusammenziehen der einzelnen Reifestadien sein. In

beiden Arbeiten ist, vor allem bei den Stimulationswerten eine sehr große Streubreite zu beobachten. Weiter liegen die FSH-Spiegel deutlich unter den LH-Spiegeln.

Der statistische Vergleich der einzelnen Pubertätsstadien innerhalb der Gruppen B (systemische rheumatoide Arthritis) und C (nicht systemische rheumatoide Arthritis) zeigt deutlich weniger differenzierte Unterschiede als innerhalb der Gruppe A (siehe Kap.IV). Es ist jedoch auch hier zu beobachten, daß die Kinder auf infantiler Stufe signifikant niedrigere Gonadotropinspiegel aufweisen. Dies gilt für Mädchen und Jungen, wie für LH und FSH vor und nach Stimulation.

Beim Vergleich der gesunden Kinder und Jugendlichen mit den an systemischer rheumatoider Arthritis und den an nicht systemischer rheumatoider Arthritis Erkrankten des jeweils gleichen Pubertätsstadiums fällt auf, daß sich beide Gonadotropine in den Basalwerten identisch verhalten. Diese Beobachtung trifft für Mädchen und Jungen zu.

Nach Stimulation hingegen zeigen die infantilen Mädchen, die an einer nicht systemischen rheumatoiden Arthritis

leiden, signifikant niedrigere LH-Spiegel als die Gesunden. Bei den Jungen kann zum einen in der am Beginn der Pubertät stehenden Gruppe ein signifikant tieferer LH-Wert für die systemisch Erkrankten gegenüber dem Normalkollektiv nachgewiesen werden. Zum anderen liegen in der bereits in der Pubertät weit fortgeschrittenen Gruppe die LH-Spiegel der von einer nicht systemischen rheumatoiden Arthritis Betroffenen signifikant unter denen der gesunden Jungen.

Die FSH-Werte nach Stimulation verhalten sich ebenso wie die Basalwerte, d.h. es besteht kein Unterschied zwischen den Gesunden und den zwei Krankheitsbildern innerhalb eines Pubertätsstadiums.

Betrachtet man zusätzlich die Mittelwerte, insbesondere auch die der LH-Spiegel nach Stimulation, bei denen statistisch kein signifikanter Unterschied herausgearbeitet werden konnte, sieht man, daß sie in beiden Patientengruppen (systemische und nicht systemische rheumatoide Arthritis) niedriger sind als in der Kontrollgruppe.

Dies bedeutet, daß das Krankheitsgeschehen für sich trotz Funktionierens der hypothalamisch-hypophysär-gonadalen Achse (keiner der untersuchten Patienten reagierte nicht und nur wenige zeigten geringes An-

sprechen auf das Releasing-Hormon; ebenso wurden keine überschießenden Antworten beobachtet) für die erniedrigten Gonadotropinspiegel - insbesondere für LH nach Stimulation - verantwortlich zu machen ist, wobei in dieser Arbeit nicht zwischen der systemischen und der nicht systemischen Form differenziert werden kann. Somit ist auch die Hemmung der Funktionsreserve für LH und FSH durch Medikamente wie Corticosteroide unwahrscheinlich, da lediglich 28 von 69 Probanden der Gruppe C damit therapiert wurden. Die Annahme, daß das dem chronologischen Alter entsprechende Defizit in der Pubertätsentwicklung durch die Einteilung in die Reifestadien nach Tanner völlig ausgeglichen werden könnte, bestätigt sich in diesem Falle wohl nicht. Beispielsweise liegt das Alter der Gruppe B I zwischen 8 und 15 9/12 für Mädchen und 8 5/12 und 18 Jahren für Jungen, während bei gesunden Kindern die Pubertät durchschnittlich zwischen 8 und 13 bzw. 10 und 13 6/12 Jahren beginnt.

Als Ursache könnte neben dem großen Unterschied in der Patientenzahl der zu vergleichenden Gruppen zum einen eine psychogen bedingte Entwicklungsverzögerung im Sinne einer emotionalen Deprivation durch lange Hospitalisierung und Entfernung aus der vertrauten Umgebung in Frage kommen. Diese Aussage

läßt sich jedoch nicht beweisen, da bei den hier untersuchten Kindern keine Erhebungen über die Häufigkeit und Länge der Krankenhausaufenthalte und die Integration in der Rheumaklinik gemacht wurden. Zum anderen wäre ähnlich wie bei der Anorexia nervosa eine durch Untergewicht hervorgerufene zentrale Entwicklungsverzögerung zu diskutieren. Insbesondere bei der systemischen rheumatoiden Arthritis werden ja bei sehr floridem Krankheitsprozeß gelegentlich kachektische Zustände beobachtet [1]. Die hier untersuchten Kinder, vor allem der Gruppe B liegen entsprechend ihrer Körperlänge überdurchschnittlich häufig unter ihrem Sollgewicht [21].

Bei der Anorexie werden übereinstimmend von mehreren Autoren [2,7,31,39] neben anderen endokrinologischen Besonderheiten wie erhöhten Wachstumshormon - und Plasmacortisolspiegeln oder erniedrigten T₃ - Werten vermindertes Ansprechen der Gonadotropine auf Clomiphen und LH-RH bei Unterschreiten eines bestimmten Körpergewichts beschrieben. Auffallend und mit den Ergebnissen dieser Arbeit nahezu übereinstimmend ist die Tatsache, daß bei Gewichtsverlust zunächst nur die LH-Spiegel betroffen sind. Erst bei weiterer Reduktion des Körpergewichts unter etwa 34 % des Idealgewichts [39]

ist auch der FSH-Anstieg nach LH-RH vermindert. Nach langfristiger Psychotherapie und damit verbundener Gewichtszunahme wird von Frisch und Sherman [7,31] eine normale Reaktion auf LH-RH, wobei sich wieder zunächst FSH erholt, beobachtet.

Entsprechend dieser Theorie müßte sich ein Großteil der an rheumatoider Arthritis erkrankten Kinder und Jugendlichen in einem Gewichtsbereich befinden, der bereits ein vermindertes Ansprechen von LH auf das Releasing-Hormon bewirkt. Um dieser möglichen Erklärung weiter nachzugehen, wäre es wichtig, in einer prospektiven Studie, im Gegensatz zu dieser Arbeit, Nahrungsbedarf, Nahrungszufuhr, -zusammensetzung und -verwertung genau aufzuschlüsseln. Zur Erhärtung dieser These soll jedoch zum einen auf die bekannte Tatsache hingewiesen werden, daß bei an einem Morbus Crohn Erkrankten durch hochkalorische Nahrung ein bereits bestehendes Wachstumsdefizit ausgeglichen werden kann. Zum anderen berichtete Frau Kuhnle [20] unlängst über einen Jugendlichen, der an einer Dermatitis herpetiformis mit Zöliakie sowie begleitendem Minderwuchs und Entwicklungsverzögerung litt. Bereits 1 Jahr nach glutenfreier Kost waren alle Symptome verschwunden; Größe, Gewicht und Reifestatus hatten sich normalisiert.

Die einzigen uns aus der Literatur bekannten Gonadotropinbestimmungen an Kindern und Jugendlichen mit rheumatoider Arthritis führte Zygmunt Lazowski [22] in Warschau durch. In seiner schon erwähnten Arbeit untersuchte er bei 101 Rheumapatienten und 110 klinisch unauffälligen Probanden die basalen LH- und FSH-Spiegel. Die Ergebnisse seiner Arbeit können wir jedoch nur teilweise bestätigen: So findet Lazowski beim Vergleich von erkrankten und gesunden Buben signifikant höhere LH-Spiegel in den Pubertätsstadien 1, 4 und 5 für erstere Gruppe. Bei gleichzeitig erniedrigten Testosteron-Spiegeln erklärt er dieses Resultat mit einer primären Leydigzellinsuffizienz bei rheumatoider Arthritis. Unsere Untersuchung hingegen zeigt, daß sich in den Basalspiegeln die gesunden Kinder und Jugendlichen nicht von den an systemischer und an nicht systemischer rheumatoider Arthritis Erkrankten unterscheiden und somit ein primärer Hypogonadismus sicher ausgeschlossen werden kann.

Auffallend ist weiter, daß Lazowski, der für LH ebenfalls mIU/ml als Einheit verwendet, wesentlich höhere Werte sowohl bei der Patienten- wie Kontrollgruppe erhält.

Für die basalen FSH-Spiegel können in beiden Arbeiten keine signifikanten Unterschiede zwischen gesunden und an Rheuma erkrankten Jungen gefunden werden.

VI) ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob eine chronische Erkrankung wie die juvenile rheumatoide Arthritis, die häufig mit Minderwuchs und Entwicklungsverzögerung einhergeht, einen Einfluß auf die Funktion des hypothalamisch-hypophysär-gonadalen Regelkreises hat. Dazu wurde bei insgesamt 350 Kindern ein LH-RH-Test durchgeführt. 226 gesunden Kontrollpersonen standen 55 Patienten mit systemischer und 69 Patienten mit nicht systemischer rheumatoider Arthritis gegenüber. Die Einteilung innerhalb dieser drei Gruppen erfolgte entsprechend der fünf Pubertätsstadien nach Tanner, wobei jeweils Stadium 2 und 3 sowie Stadium 4 und 5 zusammengefaßt wurden.

Die hypothalamisch-hypophysär-gonadale Achse ist auch bei Kindern und Jugendlichen mit rheumatoider Arthritis in allen Entwicklungsstufen intakt. Es werden jedoch erniedrigte Stimulationswerte für LH gefunden, wobei nicht zwischen der systemischen und nicht systemischen Form der Krankheit unterschieden werden kann. Als Ursache werden angenommen:

- psychogen bedingter Entwicklungsrückstand (im Sinne eines Deprivationssyndroms)

- durch Untergewicht zentral verursachte Entwicklungsverzögerung
- ungenaue Differenzierung durch sehr unterschiedliche Fallzahlen innerhalb der Vergleichsgruppen und durch das Zusammenfassen jeweils zweier Pubertätsstadien.

Es findet sich bei keinem der an einer rheumatoiden Arthritis Erkrankten eine überschießende Reaktion auf die Injektion des Releasing-Hormons, die ähnlich wie beim Ullrich-Turner-Syndrom, dem Klinefelter-Syndrom oder der Anorchie einen primären Hypogonadismus vermuten ließe.

Mit Hilfe des LH-RH-Stimulationstests kann somit auch bei Kindern und Jugendlichen mit rheumatoider Arthritis bereits in der Präpubertät mit großer Wahrscheinlichkeit ein Gonadotropinmangel ausgeschlossen werden und unter Berücksichtigung der die Krankheit begleitender Faktoren wie Minderwuchs, gestörte Gelenkfunktionen oder notwendige Corticosteroidtherapie eine normale, wenn auch häufig verzögerte Pubertät angenommen werden.

VII) LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Boone, J.E., Baldwin J., Levine C.
Juvenile rheumatoid arthritis
Pediatric Clinics of North America
Vol 21 4 (1974)
- 2) Brown, G.M., Garfinkel, P.E., Jeuniewicz, N., Moldofsky, H.,
Stancer, H.C.
Endocrine profiles in Anorexia nervosa
Anorexia nervosa, edited by R.A. Vigersky
Raven Press, New York S.123-135 (1977)
- 3) Butenandt, O., Knorr, D., Stoeber, E.
Die Ursachen der Wachstumshemmung bei
rheumatoider Arthritis im Kindesalter
Zeitschrift für Rheumaforschung
Band 21 280-297 (1962)
- 4) Butenandt, O., Kelch, A., Rajmann, E.
Growth hormone studies in patients with
rheumatoid arthritis with or without gluco-
corticoid therapy
Zeitschrift für Kinderheilkunde 118 53-62 (1974)
- 5) Butenandt, O.
Rheumatoid arthritis and growth retardation
in children: Treatment with human growth
hormone
European Journal of Pediatrics 130 15-28 (1979)

- 6) Dickerman, Z., Prager-Lewin, R., Laron, Z.
Response of plasma LH and FSH to synthetic
LH-RH in children with various pubertal stages
American Journal Dis.Child. Vol 130 634-638 (1976)
- 7) Frisch, E.R.
Food intake, fatness and reproductive ability
Anorexia nervosa, edited by R.A. Vigersky
Raven Press, New York S.149-161 (1977)
- 8) Garnier, P.E., Chaussain, J.L., Binet, E., Schlumberger, A.,
Job, J.C.
Effect of synthetic luteinizing hormone re-
leasing-hormone (LH-RH) on the release of go-
nadotropins in children and adolescents: Re-
lation to age, sex and puberty
Acta Endocrinologica 77 422-434 (1974)
- 9) Green Schaller, J., Wedywood, R.J.
Juvenile rheumatoid arthritis
in Nelson, Textbook of Pediatrics, 12.Edition
S.564-572 (1983)
- 10) Haug, E., Torjesen, P.
Effect of synthetic luteinizing hormone and
follicle-stimulating hormone releasing hormone
(LH/FSH-RH) on serum levels of LH, FSH, TSH
and HGH in normal male subjects
Acta Endocrinologica 73 465-474 (1973)

- 11) Illig, R., Bambach, M., Pluznik, S., Zachmann, M.,
Prader, A.
Die Wirkung von synthetischem LH-RH auf die
Freisetzung von LH und FSH bei Kindern und
Jugendlichen
Schweiz.med.Wochenschrift 103 840-842 (1973)
- 12) Illig R.
Synthetic hypothalamic hormones: Their use-
fullness in pediatrics
Acta Endocrinologica 193 174-175 (1975)
- 13) Jacobs, J.C.
Pediatric rheumatology for practitioner
Juvenile rheumatoid arthritis
Springer-Verlag S.179-273 (1982)
- 14) Job, J.C., Chaussain, J.L., Garnier, P.E., Toubanc, J.E.
Effect of synthetic luteinizing hormone re-
leasing hormone on the release of gonadotro-
pins in hypophysogonadal disorders of children
and adolescents
The Journal of Pediatrics Vol 88 494-498 (1976)
- 15) Job, J.C., Garnier, P.E., Chaussain, J.L., Milhaud, G.
Elevation of serum gonadotropins (LH and FSH)
after releasing hormone (LH-RH) injection in
normal children and in patients with dis-
orders in puberty
J.Clin.Endocrin.Metab. 35 473 (1972)

- 16) Kastin, A.J., Schally, A.V., Schalch, D.S., Korenman, S.G., Miller, M.C., Gual, C., Perez-Pasten, E.
Characterization of the hormonal response of luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH) in prepubertal and adult subjects
Pediat.Res. 6 481-486 (1972)
- 17) Kelch, R.P., Clemens, L.E., Markovs, M., Westhoff, M.H. Hawkins, D.W.
Metabolism and effects of synthetic gonadotropin releasing hormone (GnRH) in children and adults
JCE u. M. Vol. 40 1 (1975)
- 18) Knorr, D.
Erkrankungen der endokrinen Drüsen
in Keller-Wiskott: Lehrbuch der Kinderheilkunde
5. Auflage, Springer-Verlag S.15.1-15.41 (1984)
- 19) Kölle, G.
Klinisches Bild und Verlauf der juvenilen rheumatoiden Arthritis und des Still-Syndroms
M.schr. Kinderheilkunde Heft 8 488-493 (1970)
- 20) Kuhnle, U., Berteles-Harms, R., Grösser, A., Meurer, M.
Dermatitis herpetiformis and growth retardation
Submitted to Europ. Journal of Pediatrics (1985)

- 21) Kunze, D., Murken, J.D.
Diagnostik von Längenalter und Gewichts-
alter mit neuen Somatogrammen
Kinderarzt 5.Jahrgang Nr.12 (1974)
- 22) Lazowsky, Z.
Plasma gonadotropins and testosterone con-
centrations in boys with rheumatoid arthritis
9. Europ. Kongreß für Rheumatologie
Wiesbaden (1979)
- 23) Rebar, R., Yen, S.S.C., Vandenberg, G., Naftolin, F.,
Ehara, Y., Engblom, S., Ryan, K.J., Rivier, J., Amoss, M.,
Guillemin, R.
Gonadotropin response to synthetic LRF:
Dose-response relationship in men
J.Clin.Endocrinol.Metab. 36 10 (1973)
- 24) Roth, J.C., Grumbach, M.M., Kaplan, S.L.
Effect of synthetic luteinizing hormone
releasing factor on serum testosterone and
gonadotropins in prepubertal, pubertal and
adult males
J.Clin.Endocrinol.Metab. 37 680 (1973)
- 25) Roth, J.C., Kelch, R.P., Kaplan, S.L., Grumbach, M.M.
FSH and LH response to luteinizing hormone
releasing factor in prepubertal and pubertal
children, adult males and patients with hypo-
gonadotropic and hypergonadotropic hypogona-
dism
J.Clin.Endocrinol.Metab. 35 926 (1973)

- 26) Sanger, L.
Klinische Verlaufsuntersuchung der Wachstumsretardierung von Kindern mit rheumatoider Arthritis und Still-Syndrom
Mschr. Kinderheilkunde 122 331-336 (1974)
- 27) Saxena, B.B., Rathman, P. Rommeler, A.
Human pituitary follicle-stimulating (FSH) and luteinizing (LH) hormones: current status
Endocrinologia Experimentalis Vol 7 18-36 (1973)
- 28) Schally, A.V., Nair, R.M.G., Redding, R.V., Arimura, A.
Isolation of the luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone releasing hormone from porcine hypothalamus
J.Biol.Chem. 246 7230 (1971)
- 29) Schally, A.V., Arimura, A., Kastin, A.J., Matsuo, H., Baba, Y., Redding, R.V., Nair, R.M.G., White, W.F.
Gonadotropin releasing hormone: One polypeptide regulates secretion of luteinizing and follicle-stimulating hormones
Science 173 1036 (1971)
- 30) Schuchmann, L., Michels, H., Renz, K.
Juvenile chronische Arthritis (JCA) - eine schwierige Fruhdiagnose - Differenzierung der Gelenkserkrankungen im Krankengut einer Rheumakinderklinik
Klin. Padiatrie 195 405-410 (1983)

- 31) Sherman, B.M., Halmi, K.A.
Effect of nutritional rehabilitation on
hypothalamic-pituitary function in Anorexia
nervosa
Anorexia nervosa, edited by R.A.Vigersky
Raven Press, New York S.211-223 (1977)
- 32) Sizonenko, P.C.
Endocrinology in preadolescents and adolescents
I) Hormonal changes during normal puberty
Am.J.Dis.Child. Vol 132 704-711 (1978)
- 33) Sizonenko, P.C.
Preadolescent and adolescent endocrinology:
Physiology and physiopathology
II) Hormonal changes during abnormal pubertal
development
Am.J.Dis.Child. Vol 132 797-805 (1978)
- 34) Smals, A.G.H., Kloppenburg, P.W.C., Lequin, R.M.
Benraad, Th.J.
The effect of gonadotropin releasing hormone
on pituitary-gonadal function in Klinefelter
Syndrome
Acta Endocrinologica 83 829-838 (1976)
- 35) Stoeber, E., Kölle, G.
Klinik und Therapie der primär chronischen
Polyarthritits im Kindesalter
Med. Klinik 52 2197-2202 (1956)

- 36) Stoeber, E.
Corticosteroid treatment of juvenile
chronic polyarthritis over 22 years
Europ. J.Pediat. 121 141-147 (1976)
- 37) Stoeber, E.
Zur klinischen Sonderstellung des kind-
lichen Rheumatismus
Med. Klinik 51 2153-2156 (1956)
- 38) Tanner, J.M.
Wachstum und Reifung des Menschen
Thieme Verlag, Stuttgart (1962)
- 39) Warren, M.P.
Weight loss and responsiveness to LH-RH
Anorexia nervosa, edited by R.A.Vigersky
Raven Press, New York S.189-198 (1977)
- 40) Winter, J.S.D.
Analysis of clinical studies with LH-RH
in children and adolescents
Am.J.Dis.Child. Vol 130 590-592 (1976)

An dieser Stelle möchte ich besonders danken:

Herrn Professor Dr. O. Butenandt

für die Überlassung des Themas und die stets
geduldige und freundliche Betreuung bei der
Ausführung der Arbeit

allen Mitarbeitern, insbesondere Herrn Prof. Dr. Trucken-
brodt und Herrn Dr. Michels aus der Rheumakinder-
klinik Garmisch-Partenkirchen, die mir o.g. Unter-
suchungen an ihren Patienten ermöglichten.

Frau Angelika Rüdisser aus dem endokrinologischen Labor
der Universitätskinderklinik München für die selbst-
verständliche Unterstützung und stete Hilfsbereit-
schaft bei der Einführung in die radioimmunolo-
gische Methodik und den späteren LH- und FSH-Be-
stimmungen.

LEBENS LAUF

Am 9.10.1954 wurde ich als zweite Tochter des Bergassessors Egon Dörtelmann und seiner Ehefrau Elsbet, geborene Gessner in Darmstadt geboren.

1957 Umzug von Oberhausen (Ruhrgebiet) nach Berchtesgaden

1960 Eintritt in die Evangelische Volksschule Berchtesgaden

1961 Autounfall, bei dem mein Vater, meine 1950 geborene Schwester und mein 1956 geborener Bruder ums Leben kamen

1965 Eintritt in das Neusprachliche Gymnasium Berchtesgaden

1974 Abitur an der Jugenddorf-Christophorus-Schule am Obersalzberg

WS 1974 Beginn des Chemiestudiums an der Universität Regensburg

SS 1975 Beginn des Medizinstudiums an der LMU München

28.4.1981 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

5.5.1981 Approbation als Ärztin

6.7.1981 bis 31.3.1983 Beschäftigung als wissenschaftliche Hilfskraft an der Universitätskinderklinik München

11.4.1983 bis 31.8.1984 Anstellung als Assistenzärztin in der Kinderabteilung des Kreiskrankenhauses Starnberg
seit 1.9.1984 Fortsetzung der Facharztausbildung am Kinderkrankenhaus Josefinum in Augsburg

